

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішніх хвороб-3

**СУЧАСНА ПРАКТИКА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ:
ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ХВОРОБАМИ ОРГАНІВ
КРОВОТВОРЕННЯ**

(навчально-методичний посібник для студентів 6 курсу за
фахом “лікувальна справа”)

Запоріжжя – 2015

Методичну розробку практичного заняття підготували:

завідувач кафедри внутрішніх хвороб №3, к.мед.н., доцент Доценко С.Я., к.мед.н., асистент кафедри внутрішніх хвороб №3, к.мед.н. Токаренко І.І., доцент кафедри внутрішніх хвороб №3 Шеховцева Т.Г., к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб №3 Медведчук Г.Я.

Сучасна практика внутрішньої медицини: ведення хворих із хворобами органів кровотворення : навч.-метод. посіб. для підготовки до практич. занять студентів VI курсу мед. ф-тів спеціальності "Лікувальна справа" / уклад. С. Я. Доценко [та ін.]. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2015. – 103 с.

Тема №1: ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З АНЕМІЄЮ.

Визначення, класифікація, критерії діагностики та диференціальної діагностики залізодефіцитної та В12-дефіцитної анемії. Основні причини дефіциту заліза. Диференціальний діагноз гемолітичної, гіпопластичної, постгеморагічної анемії. Механізми внутрішньосудинного та внутрішньоклітинного гемолізу. Складання плану обстеження, роль лабораторних методів обстеження при залізодефіцитній та В12-дефіцитній анеміях. Тактика ведення хворих, медикаментозне та немедикаментозне лікування. Показання для гемотрансфузії. Існуючі стандарти лікування. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність.

I. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Проблема анемії – актуальна проблема охорони здоров'я, так як за даними ВООЗ в деяких країнах світу біля половини дітей страждають анеміями. Деякі форми анемії представляють безпосередню загрозу для життя дитини, або пов'язані з відставанням дітей у фізичному, а інколи і в розумовому розвитку. Клінічні прояви більшості з них однотипові, що вкрай затрудняє діагностику. В той же час, точне визначення причини анемії є необхідною умовою для проведення адекватної терапії. Актуальність даної проблеми є і в тому, що на сьогоднішній день захворюваність цієї групи висока і тенденції до зниження немає. Тому, зважаючи на це, представляється необхідним детальне ознайомлення з даною проблемою.

Конкретні цілі:

Студенти повинні:

- Складати план обстеження хворих з гематологічними захворюваннями, обґрунтовувати застосування основних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення;
- Виявляти різні варіанти перебігу та ускладнення гематологічних захворювань;
- Проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз при основних гематологічних синдромах на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження.
- Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при гематологічних захворюваннях;
- Проводити диференційну діагностику між гематологічними захворюваннями.
- Призначати терапію, оцінювати її ефективність.
- Ознайомитись з методикою виконання стеральної пункції
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

II. НАВЧАЛЬНА МЕТА ЗАНЯТТЯ

II. 1 Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

- з епідеміологічними дослідженнями гематологічних захворювань в Україні та в світі.

II. 2 Студент повинен знати (засвоїти)

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із гематологічними захворюваннями.
- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори гематологічних захворювань.
- Пояснювати основи методів гематологічних досліджень (загальний аналіз крові, стеральна пункція, трепанобіопсія, рентгенологічні дослідження, імунофенотипування та ін..)
- Виявляти різні варіанти перебігу та ускладнення гематологічних захворювань;
- Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при алергічних захворюваннях;

II. 3 Студент повинен вміти:

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із гематологічними захворюваннями.
- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори гематологічних захворювань.
- Пояснювати основи методів гематологічних досліджень (загальний аналіз крові, стеральна пункція, трепанобіопсія, рентгенологічні дослідження, імунофенотипування та ін..)

- Складати план обстеження хворих з гематологічними захворюваннями, обґрунтовувати призначення основних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення.

- Проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз при основних синдромах на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження.

- Проводити диференційну діагностику між гематологічними захворюваннями.

Перелік практичних навичок, якими студент має оволодіти:

- Опанувати навичками аналізувати дані гематологічних методів дослідження;

- Розпізнавати при мікроскопії мазка крові формені елементи гранулоцитарного ряду, лимфоцитарного, моноцитарного і еритроцитарного ряду.;

- Опанувати навичками надання медичної допомоги у хворих з гематологічною патологією

- Проводити курацію хворого з написанням історії хвороби.

III. МЕТА РОЗВИТКУ ОСОБИСТОСТІ (ВИХОВНА МЕТА)

- сформувати уявлення про особливості функціонування кровотворної системи людини при гематологічних захворюваннях, враховуючи вплив екологічних, соціальних і біологічних факторів;

- на матеріалі теми розвивати почуття відповідальності за своєчасність виявлення гематологічних захворювань та правильність професійних дій, направлених на визначення гематологічного статусу людини.

- Сформувати вміння застосовувати знання з клінічної гематології у процесі подальшого навчання та професійній діяльності відповідно до принципів доказової медицини.

- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

IV. МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ІНТЕГРАЦІЯ

а) ґрунтується на вивченні студентами інших базових дисциплін (медичної біології, медичної та біологічної фізики, біоорганічної та біологічної хімії, гістології, цитології та ембріології, анатомії людини, патологічної морфології, фізіології та патофізіології, мікробіології, вірусології та імунології, а також основ внутрішньої медицини, педіатрії, загальної хірургії, інфекційних хвороб, акушерства та гінекології, фармакології) й інтегрується з цими дисциплінами;

б) закладає фундамент для засвоєння студентами знань з профільних клінічних професійно-практичних дисциплін.

в) формує вміння застосовувати знання з гематології у процесі подальшого навчання та професійній діяльності відповідно до принципів доказової медицини.

Міжпредметна інтеграція

Кафедри	Учбові завдання	
	Знати	Вміти
Фармакологія	Засоби етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії	Призначати ці засоби, враховуючи їх фармакокінетику і фармакодинаміку
Патологічна фізіологія	Механізми регуляції кровотворення	Оцінювати стан норми та патології при кровотворенні
Гістологія	Морфологічну характеристику клітин крові	Диференціювати клітини крові в мазках
Педіатрія	Основні клінічні ознаки генетично обумовлених вроджених гематологічних захворювань	Діагностувати ці синдроми та проводити диференціальну діагностику
Інфекційні хвороби	Основні клінічні ознаки супутньої інфекційної патології при захворюваннях крові	Діагностувати ці синдроми та проводити диференціальну діагностику
Хірургія	Основні клінічні ознаки хірургічних ускладнень при гематологічних захворюваннях	Діагностувати та проводити диференціальну діагностику хірургічні ускладнення та призначати адекватне хірургічне лікування
Терапія	Основні клінічні ознаки та принципи	Діагностувати та призначати адекватне

	лікування терапевтичної патології, що супроводжується гематологічними синдромами	лікування
--	--	-----------

V. ЗМІСТ ТЕМИ ЗАНЯТТЯ

Проблема анемій – актуальна проблема охорони здоров'я, так як за даними ВООЗ в деяких країнах світу біля половини дітей страждають анеміями. Деякі форми анемій представляють безпосередню загрозу для життя дитини, або пов'язані з відставанням дітей у фізичному, а інколи і в розумовому розвитку. Клінічні прояви більшості з них однотипові, що вкрай затрудняє діагностику. В той же час, точне визначення причини анемії є необхідною умовою для проведення адекватної терапії. Актуальність даної проблеми є і в тому, що на сьогоднішній день захворюваність цієї групи висока і тенденції до зниження немає. Тому, зважаючи на це, представляється необхідним детальне ознайомлення з даною проблемою.

Визначення і класифікація

Анемії - група клініко-гематологічних синдромів, загальною ознакою для яких є зменшення загальної кількості гемоглобіну в одиниці об'єму крові, частіше при одночасному зменшенні кількості еритроцитів (або загального об'єму еритроцитів).

Нижня межа норми гемоглобіну у чоловіків 130 г/л, у жінок - 120 г/л, дітей у віці 1-2 роки - 107 г/л, чоловіків старше 65 років - 115 г/л. Залежно від тяжкості, виділяють анемії легкі (гемоглобін більше 100 г/л), середньої тяжкості (гемоглобін 66-100 г/л) і важкі (гемоглобін менше 66 г/л).

Рідко анемія може розглядатися як самостійне захворювання (наприклад, гіпо- або апластична анемія, спадковий мікросфероцитоз Мінковського - Шоффара, таласемія). У переважній більшості випадків анемія сама по собі не є захворюванням, а зустрічається як синдром при цілому ряді захворювань або станів, які можуть бути або пов'язані з первинним ураженням системи крові, або не залежати від нього. Таким чином, якщо термін «анемія» не деталізований, то він не визначає конкретного захворювання, і в таких випадках анемію слід вважати одним із симптомів різних патологічних станів. Оскільки загальноприйнятої класифікації анемій немає, існують різні підходи до виділення окремих видів анемій.

За етіопатогенетичним принципом і механізмами розвитку виділяють три основні групи анемій :

I. Анемії як наслідок масивної крововтрати (гостра постгеморагічна анемія)*

II. Анемії як наслідок порушення кровотворення і утворення еритроцитів:

- Клональний дефіцит ранніх попередників еритроцитів (апластичні анемії, променева хвороба, лікування цитостатиками, лейкоз і лімфоми)
- Нестача еритропоетину (анемії при ХНН)
- Зниження чутливості еритропоетичних клітин до еритропоетину (анемії при хронічних захворюваннях)
 - Порушення дозрівання еритроцитів (мегалобластні анемії внаслідок нестачі вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти)
 - Порушення утворення гемоглобіну (залізодефіцитні анемії)

III. Анемії внаслідок підвищеного руйнування крові (гемолітичні анемії"):

- Спадкові (первинні):
- Мембранопатії (мікросфероцитарна анемія, еліптоцитоз)
- Ферментопатії (дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази)
- Гемоглобінопатії (порфірія, таласемія)
- Набуті

- Імунні (аутоімунна гемолітична анемія, переливання несумісної крові, нічна пароксизмальна гемоглобінурія)
- Токсичні (ліки, укуси змій, бензол та ін.)
- Внаслідок персистенції інфекційних агентів в еритроцитах (малярія, бактеріємія)

Робоча гематологічна класифікація анемії

За ступенем важкості: Нбг/л	Легка 110-90	Середньої важкості 89-70	Важка 69-50	Надважка <50
За середнім вмістом Нб в еритроциті: КП МСН (пг)	Нормохромна 0,85-1,05 25-24	Гіпохромна <0,85 <25	Гіпехромна >1,05 >34	
За середніми розмірами еритроцитів: MDC (мкм) MCV (фл)	Нормоцитарна 7,5 80-95	Мікроцитарна <6,5 <80	Макроцитарна 8,5-10,0 95-100	Мегалоцитарна >10,5 >110-120
За регенераторною здатністю кісткового мозку: (%ретикулоцитів)	Норморегенераторна 0,5-1,5	Гіперрегенераторна >1,5-2	Гіпорегенераторна <0,5	Арегенераторна 0
За типом еритропоезу	Нормобластна		Мегалобластна	

Клінічні прояви анемічного синдрому

Блідість шкірних покривів, долонних ліній, нігтьового ложа, губ і слизових оболонок (ротова порожнина, кон'юнктива)

Загальна слабкість, підвищена стомлюваність

Шум у вухах

Запаморочення, головні болі. Задишка

Серцебиття, тахікардія

Функціональний систолічний шум над верхівкою

Будь-яка анемія призводить до зниження дихальної функції крові і розвитку кисневого голодування тканин, що найчастіше виражається такими симптомами, як блідість шкірних покривів, підвищена стомлюваність, слабкість, головні болі, запаморочення, серцебиття, задишка тощо.

Нерідко анемія перебігає без виражених проявів і часто залишається непоміченою, у багатьох випадках стаючи випадковою лабораторною знахідкою у осіб, що не пред'являють специфічних скарг.

Проте, як правило, осіб, що страждають анемією, відзначають прояви, обумовлені розвитком анемічної гіпоксії. При легких формах це може бути слабкість, швидка стомлюваність, загальне нездужання, а також зниження концентрації уваги.

Люди з більш вираженою анемією можуть скаржитися на задишку при незначному або помірному навантаженні, серцебиття, головний біль, шум у вухах, можуть також зустрічатися порушення сну, апетиту, статевого потягу. При дуже сильній анемії можливий розвиток серцевої недостатності.

Частим і характерним симптомом помірної або вираженої анемії є блідість шкірних покривів, видимих слизових оболонок і нігтьових лож. Цінне значення мають також такі симптоми, як розвиток хейлозу і койлоніхії, посилення серцевого поштовху і поява функціонального систолічного шуму.

Прояви гострих і важких анемії завжди більш виражені, ніж хронічних і анемії середньої тяжкості.

При зборі анамнезу уточнюють сімейний анамнез (наявність спадкових анемії у кровних родичів), особливості харчування (голодування або вегетаріанство, які часто призводять до дефіциту заліза і вітамінів), вживання ліків, наявність кровотеч або хронічних крововтрат (що призводять до дефіциту заліза), втрата маси тіла (характерна для злоякісних пухлин, порушень всмоктування), характер стільця (мелена або домішка крові свідчать про крововтрату), наявність

жовтяниці (характерна для гемолітичних анемії), атрофічного гастриту з гіпо- або ахлоргідрією, резекцій шлунка або кишечника (нерідко призводять до розвитку мегалобластних анемії).

Попередній діагноз анемії встановлюють на підставі загального аналізу крові, а характер і причини анемії уточнюють при проведенні додаткових досліджень залежно від нозології, яка може бути потенційною причиною анемії. Лікування (етіологічне, патогенетичне, замісна терапія) призначається тільки після встановлення повного клінічного діагнозу.

Залізодефіцитні анемії

Визначення. Залізодефіцитні анемії (ЗДА) - анемічні синдроми, основним патогенетичним чинником виникнення яких є нестача в організмі заліза (сидеропенія, гіпосидероз). Це найбільш масове захворювання людства. У високорозвинутих Країнах (Швеція, Великобританія) 7—11% жінок дітородного віку мають залізодефіцитну анемію, прихований дефіцит заліза відмічається у 20—25%. В цілому у світі залізодефіцитні стани зареєстровані приблизно у 200 млн. людей.

Етіологія і патогенез. Залізо належить до життєвонеобхідних елементів, міститься в ядрах усіх клітин організму (целюлярне залізо) і відіграє важливу роль у біохімічних реакціях. Як компонент гемоглобіну залізо бере участь у транспортуванні кисню, є кофактором гемвмісних (каталаза, цитохром С) і негемових ферментів (альдолаза, дегідрогеназа). Сталий рівень заліза в організмі підтримується завдяки таким механізмам:

- 1) постійне використання і відновлення целюлярного заліза;
- 2) наявність білка трансферину — носія заліза;
- 3) регуляція процесів абсорбції заліза: активізація при його дефіциті й пригнічення при його надлишку.

Основними причинами нестачі заліза з організму є крововтрати, підвищені витрати заліза в період вагітності, лактації, статевого дозрівання, вроджений дефіцит, порушення абсорбції.

Найчастіше ЗДА у дорослих спричиняється крововтратами. У жінок — це передусім тривалі і значні менструальні крововтрати, при яких щомісяця втрачається від 45 мг (при об'ємі крововтрати 90 мл) до 50—250 мг заліза (при поліменорейі 100—250 мл). Втрати заліза під час менструацій у здорової жінки становлять у середньому 15—20 мг. Таким чином, фізіологічні крововтрати у жінок можуть призвести до ЗДА за умови, що всмоктується недостатня кількість заліза, яка необхідна для поповнення його запасів в організмі.

Друге місце серед причин ЗДА посідають кровотечі зі шлунково-кишкового факту. Виникають вони переважно у чоловіків при виразковій хворобі, пухлинах, ангіомах різних відділів кишок. Крім цього, причиною крововтрат у чоловіків є ерозії слизової оболонки шлунку та стравоходу, при грижах стравохідного отвору діафрагми.

Підвищені витрати заліза виникають у жінок під час вагітності у зв'язку зі збільшенням маси еритроцитів. У цілому за період вагітності, пологів і лактації незворотно втрачається 680-1650 мг заліза.

У дівчат в період статевого розвитку добова потреба в залізі збільшується удвічі (3 мг на добу).

Діагностика і диференціальний діагноз

Лабораторні ознаки ЗДА. Основною лабораторною ознакою, що дозволяє запідозрити залізодефіцитний характер анемії, є низький колірний показник, що відображає вміст гемоглобіну в еритроциті і є розрахунковою величиною. Оскільки при ЗДА порушений синтез гемоглобіну через нестачу «будівельного матеріалу», а продукція еритроцитів у кістковому мозку знижується небагато, то розрахований колірний показник завжди нижчий 0,85 і часто складає 0,7 і менше (усі ЗДА є гіпохромними!).

При використанні в лабораторній практиці сучасних аналізаторів існує можливість безпосереднього визначення середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (МСН; у нормі 27-35 пг) і середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (МСНС; норма 31-36 г/дл, тобто 31-36 г на 100 мл крові). Морфологічно при гіпохромних анеміях виявляють гіпохромні еритроцити, які переважають у мазку периферичної крові і характеризуються наявністю широкого прояснення в центрі еритроцита. Еритроцит при цьому нагадує бублик або кільце (анулоцит).

Крім того, у мазку крові хворих ЗДА часто зустрічаються мікроцити, в яких вміст гемоглобіну менший, ніж в еритроцитах звичайного розміру. У мазку периферичної крові разом з мікроцитозом визначаються анізоцитоз і пойкилоцитоз, тобто зустрічаються еритроцити неоднакової величини і різних форм, кількість сидероцитів (еритроцити з гранулами заліза, що виявляється при спеціальному забарвленні) різко понижена порівняно з нормою, аж до повної їх відсутності. Вміст ретикулоцитів у крові, як правило, в межах норми, за винятком випадків вираженої крововтрати при відповідній патології (рясні носові і маткові кровотечі) або на тлі лікування препаратами заліза. Кількість лейкоцитів і тромбоцитів зазвичай не змінена. У деяких хворих може спостерігатися тромбоцитоз, який зникає після корекції ЗДА.

Морфологічне дослідження кісткового мозку для діагностики ЗДА малоінформативне і може мати значення лише при спеціальному забарвленні на залізо і підрахунку сидеробластів (еритроїдні клітини кісткового мозку з гранулами заліза), кількість яких у хворих ЗДА значно знижена.

Вміст заліза у сироватці крові, взятої до початку терапії препаратами заліза, знижений, часто значно (у нормі вміст заліза в сироватці у чоловіків і жінок складає відповідно 13-30 і 12-25 мкмоль/л). Разом з визначенням концентрації заліза у сироватці, діагностичне значення має оцінка загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС), що відображає ступінь «голодування» сироватки і насичення трансферину залізом. Метод полягає в тому, що до сироватки обстежуваного додають явний надлишок заліза, частина якого зв'язується з білком, а інша, незв'язана, частина видаляється за допомогою абсорбції на йонообмінній смолі. Після цього визначають вміст заліза, зв'язаного з білком, і розраховують кількість заліза, яке може зв'язати 1 л сироватки. Цей показник і відображає ЗЗЗС (у нормі 30-85 мкмоль/л). Різниця між показниками ЗЗЗС і сироватковим залізом відображає латентну залізов'язувальну здатність, а відношення заліза сироватки до ЗЗЗС, виражене у відсотках, відображає відсоток насичення трансферину залізом (норма 16-50 %). У хворих ЗДА визначаються підвищення ЗЗЗС, значне підвищення латентної залізов'язувальної здатності і зменшення відсотка насичення трансферину.

Оскільки запаси заліза при ЗДА виснажені, визначається зниження вмісту в сироватці феритину - залізовмісного білка, рівень якого відображає разом з концентрацією гемосидерину величину запасів заліза в депо. Зниження рівня феритину в сироватці є найбільш чутливою і специфічною лабораторною ознакою дефіциту заліза і підтверджує залізодефіцитний характер анемічного синдрому. Вміст феритину в нормі складає в середньому 15-150 мкг/л (у менструюючих жінок показники нижчі, ніж у чоловіків).

Оцінка запасів заліза може бути проведена за допомогою визначення вмісту заліза в сечі після введення деяких комплексонів, що зв'язують залізо і виводять його із сечею. З цією метою використовується десфералова (десфероксамінова) проба. Після внутрішньовенного введення 500 мг десфералу в нормі виводиться від 0,8 до 1,2 мг заліза, тоді як у хворих ЗДА або за наявності прихованого дефіциту заліза кількість заліза, що виділяється з сечею, знижується до 0,2 мг і менше. У той же час при надмірному вмісті заліза в депо при деяких анеміях, при яких залізо не використовується еритроїдними клітинами, кількість заліза, що виділяється з сечею після введення десфералу, перевищує норму. Інший спосіб оцінки запасів заліза - забарвлення мазків крові і кісткового мозку на залізо і підрахунок кількості сидероцитів і сидеробластів. Число цих клітин при ЗДА значно понижене.

Діагностика гіпохромної анемії є найважливішим етапом, оскільки саме гіпохромний характер анемії є ключовою ознакою, що дозволяє запідозрити в першу чергу ЗДА (всі ЗДА є гіпохромними!) і визначити подальший напрям діагностичного пошуку. У зв'язку з цим, лікар-клініцист при трактуванні результатів аналізу крові повинен обов'язково звертати увагу не тільки на колірний показник (який може бути розрахований неправильно при помилковому підрахунку лаборантом кількості еритроцитів), але й на морфологічну картину еритроцитів, яка відображається в аналізі лікарем-лаборантом, що переглядає мазок (наприклад, гіпохромія, мікроцитоз і т.д.).

Диференціальний діагноз гіпохромної анемії. Наявність гіпохромної анемії робить вельми вірогідним припущення про наявність ЗДА, яка формує основну груп, серед гіпохромних анемії, проте не виключає гіпохромні анемії іншого походження (не всі гіпохромні анемії є залізодефіцитними!). У зв'язку з цим, на даному етапі діагностичного пошуку необхідне

проведення диференціальної діагностики між ЗДА і так званими сидероахрестичними (**ахрезія** - невикористання) анеміями.

Диференціальна діагностика ЗДА

- Гіпохромні анемії, пов'язані з порушенням синтезу гема (при дії медикаментів (ізоніазид, ПАСК та ін.), алкогольною і хронічною свинцевою інтоксикацією
- Таласемії, пов'язані з порушенням синтезу глобіну, з ознаками гемолізу (ретикулоцитоз підвищення непрямого білірубину), високим вмістом заліза, гіпохромною анемією
- Анемії, пов'язані з хронічними запальними захворюваннями (при перерозподілі заліза у відсутність крововтрат).

При сидероахрестичних анеміях (групове поняття), що позначаються також як залізонасичені анемії, вміст заліза в організмі перебуває у межах норми або навіть має місце надлишок. Проте з різних причин залізо для побудови гема в молекулі гемоглобіну не використовується, що в результаті веде до утворення гіпохромних еритроцитів з низьким вмістом гемоглобіну. Невикористане залізо надходить у запаси, відкладається в органах і тканинах (печінка, підшлункова залоза, шкіра, макрофагальна система та ін.), призводячи до розвитку гемосидерозу.

Правильно розпізнавати ЗДА і відрізнити її від сидероахрестичних анемії надзвичайно важливо, оскільки помилковий діагноз ЗДА у хворих залізонасиченими анеміями може потягти за собою невиправдане призначення цим хворим препаратів заліза, що в даній ситуації приведе до ще більшого «перевантаження» органів і тканин залізом, при цьому лікувальний ефект буде відсутній.

Анемії, пов'язані з порушенням синтезу гема, бувають спадковими (зустрічаються рідко, в основному у чоловіків) і набутими (які розвиваються під впливом токсичних або лікарських речовин: інтоксикації свинцем, алкоголем, дії ізоніазиду чи хлорамфеніколу, а також при дефіциті в організмі вітаміну В₆).

Спадкову форму анемії, пов'язану з порушенням синтезу порфіринів, уперше описав Т.В.Соoley в 1945 році. У таких хворих з дитинства визначається гіпохромна анемія, що збільшується з роками, поступово з'являються і ознаки надмірного відкладення заліза в організмі (гемосидерозу): темне забарвлення шкіри, ознаки цукрового діабету (при відкладенні заліза в підшлунковій залозі), збільшення печінки (при гемосидерозі печінки). Еритроцити у мазку крові різко гіпохромні, виявляється їх невелика мішене подібність, визначаються пойкилоцитоз і анізоцитоз. Вміст заліза в сироватці крові різко підвищений (у 2-3 рази), а насиченість трансферину у більшості хворих досягає майже 100 %, у кістковому мозку визначається велика кількість сидеробластів, а в більшості еритрокаріоцитів гранули заліза кільцем оточують ядро. Верифікувати дане захворювання можна, досліджуючи біосинтез порфіринів *in vitro* з амінолевулінової кислоти.

Набутий варіант порушення синтезу порфіринів визначається при свинцевій інтоксикації (в основному професійно обумовленої). При цьому характерна гіпохромна анемія у поєднанні з ураженням нервової системи (поліневрити, енцефаліт) і шлунково-кишкового тракту (так звані свинцеві кольки), зміни шкіри (блідість із землистим відтінком), поява характерної свинцевої облямівки на яснах.

Ще одна група залізонасичених анемії, яка зустрічається частіше, - це таласемія: група різних захворювань, загальним для яких є порушення синтезу ланцюгів глобіну. Ознаками, що дозволяють запідозрити таласемію, є виражена гіпохромна анемія з високим вмістом заліза, значно збільшеною селезінкою, виражена мішенеподібність еритроцитів, підвищений ретикулоцитоз, гіпербілірубінемія, наявність гемоглобіну і фетального гемоглобіну, вади розвитку (заяча губа, баштовий череп, відставання у рості). Важливою діагностичною ознакою є наявність подібного захворювання у кого-небудь із членів сім'ї".

Гіпохромні анемії зустрічаються і при тривалому перебігу хронічних запальних захворювань, коли залізо депонується в системі фагоцитуючих макрофагів. Як приклад можна навести анемії при нагноювальних захворюваннях різної локалізації (легені, черевна порожнина, остеомієліт), сепсисі, туберкульозі, інфекційному ендокардиті, ревматоїдному поліартриті, злоякісних пухлинах за відсутності крововтрат. При всьому різноманітті патогенетичних механізмів анемії, у даних ситуаціях одним з основних вважається перерозподіл заліза в клітини

макрофагальної системи, що активується при запальних і пухлинних процесах. Оскільки істинного дефіциту заліза при цих анеміях не спостерігається, більш виправдано говорити не про ЗДА, а про залізоперерозподільні анемії (табл. 20.7). Останні носять, як правило, помірно гіпохромний характер, вміст заліза у сироватці може бути трохи понижений, ЗЗЗС зазвичай у межах норми або помірно понижена, що відрізняє цей варіант анемії від ЗДА. Характерне підвищення рівня феритину в крові. Розуміння і правильне трактування патогенетичних механізмів розвитку анемії при вищезгаданих захворюваннях дозволяють лікареві утримуватися від призначення цим хворим препаратів заліза, які зазвичай малоефективні.

Диференціальна діагностика мікроцитарних гіпохромних анемії

Лабораторний метод	ЗДА	Таласемія	Анемія при хронічних хворобах	Сидероахрестична анемія
Рівень сироваткового заліза	Понижений	Нормальний	Помірно понижений	Підвищений
Залізов'язувальна здатність сироватки	Підвищена	Нормальна або підвищена	Нормальна або понижена	Нормальна
Рівень сироваткового феритину	Понижений	Понижений	Підвищений	Підвищений
Рівень еритроцитарного протопорфірину	Збільшений	Збільшений	Збільшений	Підвищений або нормальний
Рівень гемоглобіну A ₂	Понижений	Підвищений	У межах норми	Понижений

Основні принципи лікування ЗДА

- Неможливість купірування ЗДА тільки дієтою, що містить підвищену кількість заліза
- Не слід проводити гемотрансфузії (якщо немає життєвих показань)
- Ефект досягається в першу чергу прийомом пероральних препаратів заліза
- Якщо достовірно не встановлена причина ЗДА, не слід призначати пацієнтам вітаміни групи В і фолієву кислоту
 - Не можна припиняти лікування препаратами заліза після нормалізації вмісту гемоглобіну і еритроцитів (основне правило)

При встановленні причини ЗДА основні терапевтичні заходи повинні бути спрямовані на усунення виявленої причини (аглютеносна дієта при целиакії, лікування ентеритів, оперативне лікування міоми матки, пухлини кишечника і т.д.). У ряді випадків захворювання, яке лежить в основі ЗДА, погано піддається радикальному лікуванню (геморагічні телеангіектазії, менорагії), у зв'язку з чим доводиться обмежуватися патогенетичною терапією.

Основою патогенетичної терапії ЗДА є застосування лікарських препаратів заліза всередину або парентерально. У переважній більшості випадків за відсутності спеціальних показань препарати заліза слід призначати всередину. Для відновлення рівня гемоглобіну у хворих ЗДА необхідно, щоб добова доза двовалентного заліза (всмоктується тільки воно) складала 100—300 мг з урахуванням виснажених запасів заліза (близько 1,5 г). Індивідуальні коливання визначаються швидкістю еритропоезу, ступенем виснаження запасів заліза і рядом інших чинників. У зв'язку з цим при виборі препарату заліза і його добового дозування слід орієнтуватися не тільки на загальний вміст у ньому заліза, але головним чином на кількість двовалентного заліза, що міститься в даному препараті. Препарати заліза, вказаний вміст у них інших компонентів, кількість заліза, добове дозування препарату.

Перевагу віддають призначенню препаратів з вищим вмістом двовалентного заліза у зв'язку із зручністю прийому для хворих (1-2 рази на добу). Складові частини багатьох лікарських форм заліза (аскорбінова і янтарна кислоти, фруктоза, цистеїн і ін.) підсилюють його всмоктування. Препарати заліза для кращої переносимості слід приймати під час їжі. Необхідно враховувати, що під впливом деяких речовин (фосфорна кислота, фітин, солі кальцію, танін), що містяться в їжі, а також при одночасному застосуванні ряду медикаментів (тетрациклінові препарати, альмагель і ін.) всмоктування заліза може зменшуватися.

Основні лікарські препарати заліза для прийому всередину

Препарат	Складові компоненти	Кількість Fe, мг	Лікарська форма	Добова доза
Конферон	Янтарна кислота	50	Капсули	3-4 капе.
Хеферол	Фумарова кислота	115	Капсули	1-2 капе.
Гемофер-пролонгатум	Сульфат заліза	105	Таблетки	1-2 таб.
Фероградумет	Сульфат заліза	105	Таблетки	1-2 таб.
Актиферин	Сульфат заліза і й, L_-серин	0,948 г/100мл	Сироп	3-5 капель на кг маси тіла 2-3 рази на добу
Фероплекс	Сульфат заліза, аскорбінова кислота	10	Драже	3-6 др.
Сорбіфер-дурулес	Аскорбінова кислота	100	Таблетки	1-2 таб.
Тардиферон	Те саме + мукопротеаза	80	Таблетки	1-2 таб.
Фенюльс	Аскорбінова кислота, кальцій, нікотинамід, вітаміни групи В	150	Капсули	1-2 капе.
Ферол	Фолієва кислота	47	Капсули	3-4 капе
Іровіт	Те саме + аскорбінова кислота, ціанкобаламін, Білін	100	Капсули	1-2 капе.
Іррадіан	Аскорбінова кислота, фолієва кислота, ціанкобаламін, 1,-цистеїн, О-фруктоза, дріжджі	100	Драже	1-2 др.

При адекватному призначенні препаратів заліза у достатній дозі на 7-10-й день після початку лікування спостерігається збільшення кількості ретикулоцитів порівняно з вихідною. Суб'єктивне поліпшення стану хворих зазвичай спостерігається вже через кілька днів. Приріст показників гемоглобіну спостерігається через 3-4 тижні від початку лікування, проте у ряді випадків терміни нормалізації вмісту гемоглобіну затягуються і можуть досягати 6-8 тижнів. Такі індивідуальні коливання можуть бути пов'язані з вираженістю ЗДА і ступенем виснаження запасів заліза, а також із тим, що причина ЗДА зберігається або усунена не повністю (хронічні крововтрати тощо).

Хворих завжди слід настроювати на тривалий прийом препаратів заліза, попередити їх, що ефект від лікування препаратами заліза виявляється не в перший і навіть не в другий тиждень і нерідко настає стрибком. Повна нормалізація вмісту гемоглобіну, еритроцитів, нейтрофілів відбувається приблизно через 5-6 тижнів. Одне з основних правил лікування препаратами заліза - це продовження їх приймання і після нормалізації вмісту гемоглобіну і еритроцитів. Нормалізація рівня гемоглобіну - це ще не нормалізація запасів заліза. Тому після повної нормалізації гемоглобіну для поповнення запасів заліза лікування необхідно продовжити ще протягом 2-3-4 місяців, правда, у зменшеному дозуванні (лікувальна доза знижується в 2-3 рази).

Із побічних явищ на тлі застосування препаратів заліза всередину найчастіше виникають диспепсичні розлади (анорексія, металевий смак в роті, нудота, блювота, запори, рідше проноси). Розвиток запорів пов'язаний з утворенням у кишечнику сірчистого заліза з сірководню, що є активним стимулятором функції товстої кишки.

Лікування ЗДА за допомогою парентеральних препаратів заліза.

Показання для парентерального введення препаратів заліза

- Патологія ШКТ, що поєднується з порушеннями всмоктування (целиакія, ентерити, хронічний панкреатит та інші стани з синдромом мальабсорбції)
- Обширні резекції тонкої кишки
- Гастректомія
- Непереносимість перорального прийому препаратів заліза (диспепсичний і больовий синдром), особливо при виразковій хворобі

- Неспецифічний виразковий коліт
- Необхідність швидкого насичення організму залізом у разі майбутніх операцій (з приводу фіброми, геморою та ін.)

Для парентерального введення використовують наступні препарати заліза; ектофер (внутрішньом'язовий), фербітол (внутрішньом'язовий), ферум-лек (внутрішньом'язово, внутрішньовенно), ферковен (внутрішньовенно). Не слід вводити за добу більше 100 мг заліза (вміст однієї ампули препаратів), оскільки ця доза вже дає повне насичення трансферину.

Багатьом хворим, особливо при тривалих кровотечах (наприклад, при сильних місячних), показана протирецидивна (підтримуюча) терапія, а саме: прийом препаратів заліза короткими курсами по 7-10 днів щомісячно. При рецидивах ЗДА показано проведення повторного курсу лікування протягом 1-2 місяців.

Первинна профілактика ЗДА проводиться в групах осіб, які мають схильність до її розвитку. У першу чергу, це вагітні і ті, що годують груддю; дівчатка-підлітки і жінки з рясними і тривалими менструаціями, донори. Починаючи з 8-го тижня вагітності, всі вагітні жінки розподіляються на 4 групи, для кожної з яких рекомендуються відповідні схеми профілактики і лікування (залежно від рівня гемоглобіну і часу появи ЗДА). Жінкам з тривалими і сильними менструаціями призначаються 2 курси профілактичної терапії тривалістю 6 тижнів (щоденна доза - 30-40 мг) або після менструації протягом 7-10 днів щомісячно протягом року. Донорам, а також дітям спортивних шкіл призначаються 1-2 курси профілактичного лікування по 6 тижнів у поєднанні з антиоксидантним комплексом.

Вторинна профілактика проводиться особам з раніше вилікованою ЗДА при наявності умов, які сприяють загрози виникнення ЗДА (фіброміома матки, сильні менструації та ін.). У цих групах хворих після проведеного лікування ЗДА рекомендується профілактичний курс тривалістю 6 тижнів (добова доза заліза - 40 мг), а потім проводять по два 6-тижневі курси на рік або прийом 30-40 мг заліза щоденно протягом 7-10 днів після менструації.

Всі хворі ЗДА і особи з чинниками ризику повинні перебувати на обліку у терапевта як з приводу самої ЗДА, так і з приводу захворювання, що є її причиною, з обов'язковим проведенням не менше 2 разів на рік загального аналізу крові і дослідження рівня сироваткового заліза.

Мегалобластні анемії (Вітамін В12 - дефіцитна анемія, фолієводефіцитна анемія)

Визначення. Мегалобластні анемії - анемії, які виникають у зв'язку з мегалобластною трансформацією еритропоезу при порушеннях синтезу ДНК, обумовлених дефіцитом вітаміну В12 або нестачею фолієвої кислоти.

Етіологія. Вітамін В12 поступає в організм людини з м'ясом, печінкою, молоком, сиром, яйцями,

Щоденно в організм з їжею надходить 3—5 мкг вітаміну В12. Вітамін В12 у шлунку з'єднується з транспортним протеїном R і в комплексі з ним потрапляє у дванадцятипалу кишку, де Протеїн R відщеплюється, під впливом ферментів підшлункової залози (трипсину)

Одночасно зі шлунка в тонку кишку надходить глікопротеїн, який виробляється парієтальними клітинами фундальної частини і тіла шлунка (внутрішній чинник). Звільнившись від протеїну R, вітамін В12 (зовнішній чинник) зв'язується з внутрішнім чинником і приєднується до І спеціальних рецепторів ентероцитів. Після проходження через кишкову стінку В12 з'єднується з білком-транскобаламіном, який доставляє його в органи-депо: печінку, кістковий мозок. При припиненні всмоктування в кишечнику його запасів вистачає на 3-5 років.

I. Основні причини дефіциту вітаміну В12:

1) Порушення секреції внутрішнього чинника — при атрофії слизової оболонки шлунка (викликаній спадковими, класичними, імунологічними чинниками), гастректомії; вироблення до нього антитіл;

2) Пошкодження тонкої кишки — відсутність або недостатня кількість рецепторів, необхідних для залучення внутрішнього чинника (при тяжких ентеритах, ентеропатіях, резекціях кишки, спадкових аномаліях);

3) Конкуrentне поглинання В12 у кишках мікрофлорою при синдромі сліпої кишки, дизбактеріозі, глистових інвазіях (широкий лентець)

4) Повне вилучення з раціону продуктів тваринного походження (м'яса, молока, яєць тощо) — у вегетаріанців;

5) Порушення секреторної функції підшлункової залози (при панкреатитах) — порушується відщеплення від В12 протеїну К, що перешкоджає зв'язуванню вітаміну В12 із внутрішнім чинником і абсорбції його у кишках;

6) Спадкове зниження синтезу транскобаламіну — носія вітаміну В12 в органи-депо (трапляється надзвичайно рідко), або вироблені антитіла до нього

Джерелом фолієвої кислоти є в основному зелень, овочі, фрукти. Всмоктування фолієвої кислоти проходить швидко, в тонкій кишці без участі додаткових факторів. При зниженні поступлення її з їжею або порушенні всмоктування розвивається анемія (запасів фолієвої кислоти вистачає на 3-5 місяців).

II. Основні причини дефіциту фолієвої кислоти:

1. Підвищена потреба при вагітності, при недостатньому вживанні в їжу сирих овочів, фруктів, продуктів тваринного походження;

2. Тривале вживання протисудомних препаратів, фенобарбіталу, алкоголю, внаслідок чого виникають порушення продукції клітинами слизової кишок ферменту кон'югази, що відщеплює від фолієвої кислоти залишки глютамінової кислоти, яка перешкоджає надходженню фолієвої кислоти у тканини;

3. Порушення кишкового всмоктування при ентеритах, спру, у після резекції кишок та ін.;

4. Гемолітичні анемії.

Патогенез. Фізіологічне значення вітаміну В12, полягає насамперед: у забезпеченні нормобластичного типу кровотворення шляхом його безпосередньої участі в синтезі пуринових і піримідинових сполук: утворення тимідин-монофосфату, який входить до складу ДНК. Крім цього, В12-кофактор редуктаза активує процеси регенерації, у тому числі в кровотворній тканині. Вітамін В12 також бере участь у процесах обміну жирних кислот. При його нестачі в організмі накопичуються токсичні метилмалокова і пропіонова кислоти, що спричиняє порушення синтезу мієліну, ушкодження аксонів нервових клітин. Ця реакція не потребує участі фолієвої кислоти. При цьому кофермент вітаміну В12 метилкобаламін каталізує процес переходу фолієвої кислоти в активну форму, яка і сприяє синтезу тимідину з уридинмонофосфату. Фолієва кислота впливає на різні види обміну:

1) використовується в синтезі пуринових і піримідинових сполук-компонентів ДНК і РНК, активізує процеси клітинного ділення (спільно з вітаміном В12);

2) активує синтез білків,

3) сприяє з'єднанню білкової і простетичної груп гемопротейдів (гемоглобіну);

4) активізує утилізацію глютамінової кислоти в синтезі білків тощо.

Таким чином, фолієва кислота стимулює еритро-, лейко- і тромбоцитопоез, пластичні й регенераторні процеси у інших тканинах.

При порушенні синтезу ДНК в першу чергу страждає кістковий мозок, в якому процеси клітинного поділу відрізняються великою активністю. Еритроїдні клітини втрачають здатність до поділу, диференціюються і дозрівають, залишаючись великими і насиченими гемоглобіном мегалобласти, мегалоцити).

Клінічна картина. Типові форми В12-дефіцитної анемії характеризуються класичною тріадою симптомів: ураженням геми кровотворення, шлунково-кишкового тракту та нервової системи. Крім загального анемічного синдрому для В12-дефіцитної анемії характерні заніміння, біль у кінцівках, гіпо- і гіперестезії, відчуття "повзання мурашок". Порушується глибока чутливість, іноді виникають психічні розлади: депресія, порушення пам'яті, Усі ці прояви є наслідком дефекту в синтезі мієліну (синдром фунікулярного мієлозу) та інтоксикації центральної нервової системи. Крім цього, у хворих виникають і карії, які свідчать про атрофічні зміни в клітинах шлунково-кишкового тракту, диспептичні розлади (погіршення апетиту, проноси, запори), у третини хворих відзначається біль у язиці. При клінічному обстеженні потрібно звернути увагу на легку жовтяницю шкіри (метало- і макроцити мають меншу тривалість життя і швидко руйнуються в селезінці), зглаженість сосочків на язиці ("лакований" язик — глосит), і спато- і спленомегалію.

Фолієводефіцитною анемією хворіють частіше особи молодого віку, вагітні жінки. В клініці захворювання переважає загальноанемічний симптомокомплекс, помірно виражена жовтяниця, гепато- і спленомегалія. Не спостерігається атрофічного гастриту, змін зі сторони

язика. В той же час, є симптоми ентериту або інших захворювань кишечника, немає симптомів фунікулярного мієлозу, але зустрічаються інші захворювання нервової системи (епілепсія, шизофренія та ін.), що і є причиною тривалої медикаментозної терапії антагоністами фолієвої кислоти.

Діагностичні критерії. Дефіцит фолієвої кислоти призводить до таких самих морфологічних змін у крові і кістковому мозку, як і дефіцит вітаміну В12, тобто до мегалобластної анемії.

Гематологічна характеристика цих анемії однотипна: у периферичній крові переважають еритроцити великих розмірів (макро- і мегалоцитоз), підвищена їх насиченість гемоглобіном (гіперхромні), у кістковому мозку виявляються мегалобласти — патологічні клітини червоного ряду, які характеризуються інтенсивно синьою цитоплазмою і незрілою хроматиною ядра. Порушення синхронізації процесів дозрівання ядра і гемобілізації цитоплазми призводить до появи еритроцитів із залишками ядра (тільця Жоллі, кільця Кебота), базофільною пу нктапісто, що використовують у діагностиці Лабораторні показники мегалобластних анемії:

1) збільшення вмісту гемоглобіну в кожному еритроциті — гіперхромія (кольоровий показник 1,0—1,6);

2) збільшення діаметру еритроцитів — макроцитоз (8— 10 мкм), мегалоцитоз (більше 10 мкм);

3) анізо-, пойкило- та овалоцитоз;

4) наявність у периферичній крові й кістковому мозку еритроцитів з тільцями Жоллі, кільцями Кебота, базофільною пунктацією;

5) виявлення мегалобластів у кістковому мозку, базофільна пунктація клітин («синій» кістковий мозок);

6) полісегментність (5—6 сегментів) нейтрофілів, збільшення їх розмірів;

7) схильність до лейкопенії, тромбоцитопенії;

8) зниження вмісту ретикулоцитів (перед лікуванням) до 0; 40

9) підвищення рівня білірубину за рахунок непрямой фракції, появи уробіліну в сечі;

10) збільшення в сечі метилмалонової кислоти при дефіциті вітаміну В12.

Диференційна діагностика. Слід пам'ятати, що гіперхромна анемія у людей похилого віку нерідко **виникає при пухлинних процесах (рак шлунка)**, у зв'язку з чим необхідне інструментальне обстеження шлунково-кишкового факту (фіброгастроскопія, колоноскопія, рентгенологічне обстеження тощо). Мегалобласти виявляються в кістковому мозку при лейкозах — **еритромієлозі**. При цьому відзначається виникнення бластних форм у мієлограмі, поява їх у периферичній крові, відсутність ефекту від терапії вітаміном В12 або фолієвою кислотою. **Цитостатичні препарати (6-меркаптопурин, цитозар, метотрексат)** також порушують синтез ДНК і призводять до таких самих морфологічних змін, як при дефіциті вітаміну В12 і фолієвої кислоти. При метастазах пухлин у кістковий мозок (крім раку шлунка), як правило, виникає нормохромна анемія з появою у периферичній крові ядерних нормоцитів (2—5 на 100), прискоренням ШОЕ.

Лікування. При В12-дефіцитній анемії призначають курсову терапію ціанокобаламіном по 500 мкг щоденно Протягом п'яти-шести тижнів. Нормобластична трансформація кровотворення при лікуванні вітаміном В12 настає у перші 24 год, на п'ятий-сьомий день відзначається ретикулоцитарний криз — кількість ретикулоцитів у периферичній крові збільшується до 10—20%. Процес нормалізації кровотворення завершується через 48—72 год після введення вітаміну В12. Поповнення периферичної крові еритроцитами починається з п'ятого-шостого дня, гемоглобін зростає повільно, тому показник колірності нижчий за 1,0. Гемотрансфузії рекомендують при анемічній перніціозній комі, тяжких гіпопластичних формах захворювання (Hb менше 50-40 г/л). При фунікулярному мієлозі назначають по 1000 мг ціанокобаламіну щоденно до зникнення неврологічної симптоматики, (курс-10 днів, потім 1-2 рази на тиждень. Для лікування фолієводефіцитної анемії назначають фолієву кислоту по 15мг/добу курсами по 6-10 днів.

Профілактика. Після нормалізації показників крові вітамін В12 вводиться один раз на тиждень по 500 мг на протязі трьох тижнів, потім в цій же дозі 1 раз в два тижні на протязі року з двох місячною перервою (20 ін'єкцій на рік). Такий же профілактичний курс проводиться щорічно після гастректомії.

Диспансерний нагляд повинен здійснюватись постійно гематологом і дільничним терапевтом. Загальний аналіз крові повторюється кожні 2-3 місяці з підрахунком ретикулоцитів і тромбоцитів, фіброгастроскопія проводиться 1 раз на рік.

Профілактику дефіциту фолієвої кислоти необхідно проводити у вагітних (до 300 мкг на добу на протязі 3-6 місяців), хворих гемолітичними анеміями (5,0 мг/добу). Слід звертати увагу пацієнтів на правила прийому і кулінарної обробки їжі (через 15 хв кип'ятіння фолієва кислота руйнується). Необхідний також контроль за показниками крові при проведенні лікарської терапії препаратами-антагоністами фолієвої кислоти (метотрексат), протисудомними, протитуберкульозними засобами та інші.

Гіпо- і апластична анемія

Гіпо- або апластична анемія (АА) є групою патологічних станів, при яких виявляється пригнічення кісткомозкового кровотворення з розвитком гіпо- чи аплазії кісткового мозку за відсутності ознак гемобластозів.

При цьому відбувається заміщення кровотворної тканини жировою або сполучною тканиною. Захворюваність АА складає 3-6 випадків на 1 млн популяції.

Етіологія і патогенез. Залежно від: характеру клітин-попередників гемопоєзу, АА може бути одно-, дво- чи багатопаростковою: (панцитопенія). Депресія кровотворення може бути як набутою, так і природженою. Основи причини АА представлені у табл.

Спадкові причини АА:

- Анемія Фанконі
- Синдром Швахмана - Даймонда
- Природжений дискератоз
- Ретикулярний дисгенез
- Сімейна апластична анемія
- Негематологічні синдроми (синдром Дауна тощо)

Набуті причини АА:

- Ідіопатична (есенціальна) АА - найчастіша форма (80 %)
- Інфекційні:
 - Віруси гепатитів В і С
 - Цитомегаловірус
 - Вірус Епштейна - Барра
 - ВІЛ
 - Парвовіруси
 - Токсична дія хімічних речовин (бензол, тринітролуол, інсектициди тощо) та іонізуюче: опромінювання
- Токсична дія лікарських засобів:
 - Цитостатичні препарати
 - НПЗП
 - Сульфаніламід
 - Мерказоліл
 - Антибіотики (левоміцетин, хлорамфенікол та ін.)
 - Протиепілептичні препарати
 - Препарати золота
 - Імунні розлади (еозинофільний фасцит, гіпоімуноглобулінемія, тимома, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, реакція відторгнення «трансплантат проти господаря»)

При апластичних станах виділяють декілька патогенетичних моментів. Основне значення мають зменшення кількості стовбурових клітин, їх внутрішній дефект і надалі - пригнічення всіх основних паростків кровотворення в кістковому мозку. Вважається, що велику роль відіграють імуносупресивні дії на ранні клітини-попередники гемопоєзу, зокрема, підвищення кількості активованих Т-лімфоцитів, що продукують інтерферони і фактор некрозу пухлин, які підсилюють апоптоз стовбурових клітин і сприяють перебудові строми кісткового мозку. **Клінічні**

прояви і діагностика. Захворювання іноді починається гостро і бурхливо прогресує, але частіше початок поступовий. У клінічній картині можна виділити три синдроми: анемічний, геморагічний та інфекційно-токсичний (імунодефіцитний).

Анемічний синдром виявляється задишкою, тахікардією, систолічним шумом над серцем, блідістю шкірних покривів. Інфекційно-токсичний синдром розвивається внаслідок вираженої гранулоцитопенії. При цьому розвиваються лихоманка і вторинні інфекційні ускладнення - ангіни, пневмонії, отити, інфекції сечових шляхів. Внаслідок тромбоцитопенії розвивається геморагічний синдром - на шкірі виявляються петехії, екхімози, розвиваються маткові і носові кровотечі. При дослідженні крові визначається панцитопенія - виражені анемія, гранулоцитопенія і тромбоцитопенія, підвищення ШОЕ. Вирішальне значення у діагностиці має морфологічне (стерильна пункція) і гістологічне (трепанобіопсія) дослідження кісткового мозку, при якому виявляється пригнічення всіх паростків кровотворення із заміщенням кровотворної тканини жировою, цитогенетичні дослідження.

Лікування.

Лікування призначається залежно від форми анемії за тяжкістю. При легких формах, коли відомий і виключений етіологічний чинник, а також є вказівки на поступове спонтанне відновлення кровотворення, найважливішим є режим, що перешкоджає виникненню інфекційних ускладнень, зведення до мінімуму інвазивних лікувальних дій. Із лікарських засобів рекомендується пероральний прийом анаболічних гормонів.

При важких формах (число гранулоцитів у крові менше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитів менше $20 \times 10^9/\text{л}$) провідним методом лікування є алогенна трансплантація гістосумісного кісткового мозку або стовбурових клітин. Своєчасна трансплантація кісткового мозку дозволяєвилікувати до 85 % хворих, у першу чергу пацієнтів до 30 років. Це найвищі показникивиліковування після пересадки кісткового мозку з приводу всіх захворювань, коли вона застосовується.

Якщо виконати алогенну трансплантацію гістосумісного кісткового мозку або стовбурових клітин неможливо, єдиним радикальним методом лікування є тривала комбінована імуносупресивна терапія (імуноабляція). Лікування починається щонайшвидше. Призначаються антилімфоцитарний IgG (15-20 мг/кг/добу-10 днів), преднізолон(1-2 мг/кг/добу 4 місяці), циклоспорин А (5-15 мг/кг/добу - до 12 місяців).

При вираженій гранулоцитопенії необхідно забезпечити асептичні умови (боксовані приміщення, ізоляція від оточуючих, деконтамінація кишечника), призначити антибіотики широкого спектра дії. При вираженій анемії застосовується еритроцитарна маса, при тромбоцитопенії і геморагічному синдромі - тромбоконцентрат.

Гемолітичні анемії

МКХ-10:

- 55 Анемія внаслідок ферментних порушень
- 56 Таласемія
- 57 Серпоподібноклітинна анемія
- 58 Інші спадкові анемії
- 59 Набута гемолітична анемія

Гемолітичні анемії - патологічні стани або захворювання пов'язані / із зменшенням тривалості циркуляції еритроцитів у кров'яному руслі внаслідок їх гемолізу або імунного фагоцитозу. Вони можуть бути гострими і хронічними, спадковими і набутими.

Етіологія і патогенез. Етіологічна класифікація гемолітичних анемії (ГА) представлена у табл.

Класифікація гемолітичних анемії

Спадкові гемолітичні анемії

- ГА, пов'язані з порушенням мембрани еритроцитів (мембранопатії), мікросфероцитоз (хвороба Мінковського - Шоффара), еліптоцитоз
- ГА, пов'язані з порушенням активності ферментів в еритроцитах (ензимопатії), - дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

- ГА, пов'язані з порушенням структури або синтезу ланцюгів гемоглобіну (гемоглобінопатії), - таласемія, серпоподібноклітинна анемія, порфірія

Набуті гемолітичні анемії

- ГА імунного генезу (аутоімунні ГА):
- Переливання несумісної крові
- Гемолітична хвороба новонароджених
- Інфекції: вірусні (віруси гепатиту В і С, Епштейна - Барра, простого герпесу тощо), бактеріальні (гемофільна паличка, кишкова паличка, малярійні плазмодії)
- Ліки (антибіотики, сульфаніламід, хінін та ін.)
- Системні захворювання сполучної тканини (СЧВ, ревматоїдний артрит)
- Лімфоми і лейкоз
- ГА, обумовлені зміною структури мембрани еритроцитів внаслідок соматичної мутації, - пароксизмальна нічна гемоглобінурія (хвороба Маркіафави - Мікеллі)
- ГА, обумовлені механічним пошкодженням мембрани еритроцитів (протези клапанів серця, апарат штучного кровообігу)
- ГА, обумовлені хімічними пошкодженнями еритроцитів, - отруєння гемолітичними отрутами (укуси змій, бензол, свинець, пестициди)

У загальному вигляді патогенез гемолітичних анемії може бути представлений таким чином. Є два основні шляхи передчасної загибелі еритроцитів - внутрішньоклітинний (позасудинний) і внутрішньосудинний. Позасудинний лізис відбувається в печінці і особливо в селезінці, де еритроцити можуть захоплюватися макрофагами. Посилення цього процесу відбувається за двох умов: 1) зміни поверхневих властивостей еритроцитів, наприклад, при фіксації імуноглобулінів, для яких на макрофагах є специфічні рецептори; 2) обмеження можливості деформації еритроцитів, що утруднює їх проходження по судинах селезінки. Посилення внутрішньосудинного гемолізу може відбуватися із-за механічної травми еритроцитів, фіксації на їх поверхні комплексу або дії екзогенних токсинів. Кожний з цих чинників або їх поєднання можуть відігравати певну роль у патогенезі різних форм гемолітичних анемії.

Клінічні прояви гемолітичної анемії. Клінічно ГА виявляються у вигляді гемолітичного синдрому, а іноді - у вигляді так званого гемолітичного кризу.

Гемолітичний криз - це масивний гемоліз еритроцитів у кров'яному руслі, що характеризується гострим погіршенням загального стану хворих, наростанням анемії, вимагає їх негайної госпіталізації і лікування.

Основними принципами лікування ГА є усунення причини, що викликала гемоліз, проведення патогенетичної (імуносупресивної), замісної (переливання консервованих еритроцитів), дезінтоксикаційної і симптоматичної терапії.

Окремі види ГА

Спадковий мікросфероцитоз (анемія Мінковського - Шоффара) - пов'язаний з підвищенням проникності мембрани еритроцитів і проникненням всередину еритроцитів іонів натрію. Характеризується тріадою ознак: зниженням осмотичної резистентності еритроцитів, мікросфероцитозом і ретикулоцитозом. Мікросфероцити не здатні змінювати свою форму в мікроциркуляторному руслі, тому мінімальна травматизація призводить до їх лізису.

Успадковується за аутосомно-домінантним типом і зазвичай діагностується в дитячому або підлітковому віці. Хвороба носить хвилеподібний характер - періоди відносної стабільності чергуються з гемолітичним кризом, що виникає під дією провокуючих чинників (інфекції, переохолодження і т.д.). Мікро- або нормоцитарна гіперрегенераторна анемія зазвичай супроводжується невеликою жовтяницею (за рахунок непрямого білірубіну), сплено- і гепатомегалією. Характерні також наявність стигм дисембріогенезу (нерівний зубний ряд, «баштовий» череп, косоокість, монголоїдний тип лиця), супутньої жовчнокам'яної хвороби.

При легких формах лікування не проводиться. У важких випадках єдиним методом лікування є спленектомія.

Гемоглобінопатії - це група патологічних станів, обумовлених порушенням структури ланцюгів глобіну - заміною однієї або декількох амінокислот у ланцюзі глобіну, відсутністю ділянки ланцюга або його подовженням. Клінічна картина гемоглобінопатій різна, залежить від

локалізації заміщення. Гемоглобінопатії можуть виявлятися анемією, не викликати ніяких змін крові чи перебігати з підвищенням вмісту гемоглобіну і еритроцитів.

Серпоподібноклітинна анемія - найчастіша форма гемоглобінопатій, зустрічається у осіб негроїдної раси, обумовлена наявністю у хворого гемоглобіну 5, який відрізняється від гемоглобіну А здорових людей заміною однієї амінокислоти, а саме, валіну замість глутамінової кислоти. Це призводить до зменшення розчинності гемоглобіну 8 порівняно з гемоглобіном А більше ніж у 100 разів і розвитку у зв'язку з цим феномена серпоподібності. Еритроцити серпоподібної форми стають більш ригідними і «застрягають» у капілярах. Це призводить до розвитку тромбозів у різних органах.

Клінічна картина серпоподібної анемії складається з нормохромної анемії і тромботичних ускладнень. Анемія зазвичай виражена помірно, у забарвленому мазку виявляються серпоподібні еритроцити. Вміст ретикулоцитів підвищений, як і вміст вільного білірубіну. У кістковому мозку збільшена кількість еритрокаріоцитів. Множинні тромбози обумовлюють такі симптоми, як хворобливість суглобів, припухлість стоп, гомілок. Бувають асептичні некрози головок стегнової і плечової кісток. Часто хворі скаржаться на болі в животі різної локалізації, розвиваються інфаркти легенів, селезінки. Іноді розвивається важкий гемолітичний криз з появою чорної сечі, падінням гемоглобіну, підвищенням температури.

Лікування хворих серпоподібноклітинною анемією - важке завдання. Необхідне підвищене введення рідин, що зменшує феномен серпоподібності і запобігає тромбозам. Проводиться боротьба з інфекційними ускладненнями, оксигенотерапія, у важких випадках - переливання еритроцитарної маси, іноді - спленектомія.

Таласемії - це група спадкових хвороб, при яких порушується синтез однієї або декількох субодиниць (ланцюгів) гемоглобіну. Уперше таласемія була описана в 1925 році американським педіатром Т.В.Соoley у 5 дітей із сімей італійців-емігрантів. Згодом гомозиготну таласемію, успадковану від обох батьків, стали називати хворобою Кулі. При таласемії, яка може бути як гомо-, так і гетерозиготною, зазвичай порушується синтез одного з ланцюгів глобіну і ланцюг, який виробляється у більшій кількості, випадає в осад, з чим пов'язана велика частина клінічних проявів таласемії. Відзначена чітка залежність розповсюдження таласемії від географічного положення країни. Найширше у світі розповсюджена бета-таласемія, що спостерігається в країнах Середземномор'я, серед народів Південно-Східної Азії, Африки, на островах Тихого океану. Так, в різних районах Італії виявляється від 7 до 15 % тих, що страждають таласемією. Ознаками, які дозволяють запідозрити таласемію, є виражена гіпохромна анемія з високим вмістом заліза, значно збільшеною селезінкою, виражена мішенеподібність еритроцитів, підвищений ретикулоцитоз, гіпербілірубінемія, наявність гемоглобіну А₂ і фетального гемоглобіну, вади розвитку (заяча губа, баштовий череп, відставання у рості). Важливою діагностичною ознакою є наявність подібного захворювання у кого-небудь із членів сім'ї.

У періоди загострення застосовується переливання консервованих еритроцитів, прийом фолієвої кислоти, при спленомегалії з синдромом гіперспленізму рекомендується проведення спленектомії.

Порфірії. Спадкову форму анемії, пов'язаної з порушенням синтезу порфіринів, уперше описав Т.В.Соoley в 1945 році. Спадкове порушення синтезу порфіринів в еритроцитах частіше зустрічається у хлопчиків з дитинства і передається з Х-хромосомою. У хворих з дитинства визначається гіпохромна анемія, що збільшується з роками, поступово з'являються і ознаки надмірного відкладення заліза в організмі (гемосидерозу): темне забарвлення шкіри, ознаки цукрового діабету (при відкладенні заліза в підшлунковій залозі), збільшення печінки (при гемосидерозі печінки). Еритроцити у мазку крові різко гіпохромні, виявляється їх невелика мішенеподібність, визначаються пойкилоцитоз \ анізоцитоз. Вміст заліза у сироватці крові різко підвищений (у 2-3 рази), а насиченість трансферину у більшості хворих сягає майже 100 %, визначається підвищення показників десфералового тесту, в кістковому мозку визначається велика кількість сидеробластів, а в більшості еритрокаріоцитів гранули заліза кільцем оточують ядро. Верифікувати дане захворювання можна, досліджуючи біосинтез порфіринів *in VITRO* з амінолевулінової кислоти.

Набутий варіант порушення синтезу порфіринів визначається при свинцевій інтоксикації (в основному професійно обумовленої). При цьому характерна гіпохромна анемія у поєднанні з ураженням нервової системи (поліневрити, енцефаліт) і шлунково-кишкового тракту (так звані

свинцеві кольки), зміни шкіри (блідість із землистим відтінком), поява характерної свинцевої облямівки на яснах. Діагностиці допомагає визначення підвищеного вмісту свинцю в сечі хворих.

У лікуванні спадкових порфірій першочергове значення належить попередженню загострень, а при набутих - лікуванню основного захворювання. У пацієнтів зі спадковими формами порфірії при загостреннях проводиться переливання консервованих еритроцитів. Радикальним методом лікування є трансплантація кісткового мозку. При гострих нападах порфірії! рекомендується в/в введення 20 % р-ру глюкози (2 л на добу), гематину 2-4 мг/кг. Для попередження розвитку гемохроматозу при шкірних формах рекомендують кровопускання по 300-500 мл у тиждень до досягнення ремісії або рівня гемоглобіну 110-120 г/л. Також застосовуються десферап і хлорохін по 250 мг 2 р/тиждень протягом 2-4 місяців.

Імунна (аутоімунна) гемолітична анемія (АІГА) виникає внаслідок надмірного руйнування еритроцитів аутоантитілами до антигенів їх мембрани або сенсibilізованими лімфоцитами. АІГА можуть бути первинними (ідіопатичними) або вторинними (симптоматичними), які супроводжують цілий ряд захворювань (гепатити і цирози печінки, імунодефіцитні і лімфопроліферативні хвороби, інфекції) і зустрічаються в 3 рази частіше.

Діагностика АІГА завжди повинна передбачати виявлення першопричини, яка призвела до гемолізу. З цією метою ретельно збирається анамнез, проводиться комплексне обстеження. Обов'язковим є проведення проби Кумбса (прямої і непрямої).

За допомогою прямої проби Кумбса (еритроцити пацієнта з антитілами + антиглобулінова сироватка = аглютинація еритроцитів) виявляються антитіла (зазвичай Ig G) або комплемент (С3), фіксовані на поверхні еритроцитів. При непрямій пробі Кумбса (плазма пацієнта з антитілами + еритроцити барана + антиглобулінова сироватка = аглютинація еритроцитів) виявляються нефіксовані антитіла проти еритроцитів у плазмі крові.

Лікування передбачає обов'язкове усунення першопричини імунного гемолізу і призначення глюкокортикостероїдів (преднізолон 2 мг/кг/добу) або антилімфоцитарного глобуліну. При резистентності до стероїдів рекомендується спленектомія, яка ефективна у 2/3 випадків, призначаються цитостатики (азатиоприн 1,5 мг/кг/добу).

Матеріали контролю вихідного рівня знань, навичок та вмінь

Питання для контролю вихідного рівня знань, навичок та вмінь

1. У хворого С., 68 років, при огляді виявлено атрофію сосочків язика, жовтяничність склер, спленомегалію, симетричні парестезії, при ФГДС виявлено атрофічний гастрит, при Rh-метрії – ахлоргідрію. В аналізі крові: анемія, макроцитоз. Яким дослідженням можливо підтвердити діагноз:

- А. Стернальна пункція.
- В. УЗД черевної порожнини.
- С. Консультація невролога.
- Д. Визначення заліза сироватки крові.
- Е. Пункція селезінки.

2. Хвора Л., 23 років, скаржить на підвищення температури тіла до 38⁰С, появу підшкірних крововиливів. Лікар діагностував апластичну анемію. Який із нижче перерахованих симптомів буде спостерігатися у хворі:

- А. Спленомегалія.
- В. Лімфаденія.
- С. Лейкопенія.
- Д. Гепатомегалія.
- Е. Гіпертромбоцитоз.

3. У хворого С., 68 років, при огляді виявлено жовтяничність склер, гепатоспленомегалію, симетричні парестезії, при додатковому дослідженні - атрофічний гастрит з ахлоргідрією. Яка ознака суперечить клініці описаного стану:

- А. Макроцитоз.
- В. Гюнтеровський глосит.

- C. Тромбоцитопенія.
- D. Мікроцитоз.
- E. Гіперсегментація ядер нейтрофілів.

4. Хворого С., 68 років, негайно госпіталізовано з приводу тяжкої анемії (Hb-50 г/л, макроцитоз) зі скаргами на задишку в спокої, порушення ходи. При огляді: жовтяничність склер, тахікардія, гепатоспленомегалія. Якої допомоги потребує хворий:

- A. Препарати заліза в/в.
- B. Вітамін В-12, еритроцитарна маса.
- C. Преднізолон.
- D. Анаболічні стероїди.
- E. Еритроцитарна маса.

5. 63-річний учасник ліквідації аварії на ЧАЕС, скаржиться на немотивовану слабкість, відчуття розпирання в лівому підребер'ї. Вважає себе хворим протягом року. Об'єктивно: шкірний покрив блідий, печінка + 3см, селезінка +10 см. В ан. крові: E- $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-100 г/л, L- $200 \cdot 10^9$ /л, еозинофіли-6%, базофіли-3%, бласти-2%, промієлоцити-10%, мієлоцити-18%, п/я-27%, с/я-10%, л-12%, м-2%, ШОЕ-40 мм/год. Який діагноз є найімовірнішим:

- A. Гемолітична анемія
- B. Цироз печінки.
- C. Гострий лейкоз.
- D. Хронічний мієлолейкоз.
- E. Хронічний лімфолейкоз.

6. Хвора Л., 30 років, скаржиться на загальну слабкість, підвищену ламкість нігтів, випадіння волосся, значні та тривалі менструації. Об'єктивно: блідість шкіри, ЧСС-90 за 1 хв., АТ-100/70 мм рт ст. Аналіз крові: E- $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-90 г/л, КП-0,7; ШОЕ-20 мм/год. Визначте попередній діагноз:

- A. Залізодефіцитна анемія.
- B. В-12 дефіцитна анемія.
- C. Апластична анемія.
- D. Гострий лейкоз.
- E. Фолієво-дефіцитна анемія.

7. Хвора Ф., 50 років, скаржиться на свербіж шкіри після водяних процедур. Об'єктивно: шкіра червоного кольору, печінка + 2 см, селезінка + 4 см. Аналіз крові: E- $6,4 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-185 г/л, L- $10,0 \cdot 10^9$ /л, е-5%, п-8%, с-56%, л-26%, м-5%, Т- $525 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ-1мм/год, гематокрит-72%. Яке дослідження необхідно провести для верифікації діагнозу:

- A. Визначення вмісту В-12 в крові.
- B. Стернальна пункція.
- C. Вміст лужної фосфатази крові.
- D. Залізо сироватки крові.
- E. УЗД органів черевної порожнини.

8. Хвора О., 50 років, скаржиться на загальну слабкість, затерпність нижніх кінцівок. Об'єктивно: шкіра бліда, печінка + 2 см. Аналіз крові: E- $2,3 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-95 г/л КП-1,3, L- $2,4 \cdot 10^9$ /л, п-2%, с-53%, л-40%, м-5%, ШОЕ-34 мм/год, макроцитоз, гіперсегментація нейтрофілів. Яке дослідження треба провести для верифікації діагнозу:

- A. УЗД черевної порожнини.
- B. Стернальна пункція
- C. Вміст В-12 в крові.
- D. Залізо сироватки крові.
- E. Пункція печінки.

9. Хворий Т., 45 років, скаржиться на загальну слабкість, задишку при незначному фізичному навантаженні, біль у правому підребер'ї. Протягом 10 років зловживає алкоголем. Об'єктивно: зниженого харчування, шкірний покрив блідий з жовтяничним відтінком, систолічний шум над усіма аускультативними точками, печінка + 6см, селезінка +2см. В крові: E- $1,8 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-75 г/л, КП – 1,3; L- $3,5 \cdot 10^9$ /л, e-3%, п-4%, с-65%, л-21%, м-7%; T- $110 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ-50 мм/год. Який діагноз є найімовірнішим:

- A. В₁₂-дефіцитна анемія.
- B. Фолієво-дефіцитна анемія.
- C. Гіпопластична анемія.
- D. Цироз печінки.
- E. Автоімунна тромбоцитопенія.

10. За формулою крові: E- $1,3 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-58г/л, КП-1,3, мегалобласти-2 на 100, ретикулоцити-0,2%, макроцитоз, L- $2,8 \cdot 10^9$ /л, e-3%, п-5%, с-49%, л-37%, м-6%, T- $100,0 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ-30 мм/год сформулюйте попередній діагноз:

- A. Залізодефіцитна анемія.
- B. В-₁₂ дефіцитна анемія.
- C. Апластична анемія.
- D. Гострий лейкоз.
- E. Агранулоцитоз.

11. За формулою крові: E- $2,5 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-68г/л, КП-1,5, мегалобласти-5 на 100, ретикулоцити-0,2% , L- $2,8 \cdot 10^9$ /л, e-3%, п-4%, с-45%, л-33%, м-5%, тромбоцити- $105 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ-30 мм/год призначте додаткове дослідження, яке необхідно провести для підтвердження діагнозу:

- A. Стернальна пункція.
- B. УЗД печінки і селезінки.
- C. Рентгенографія легень.
- D. Дослідження вмісту вітаміну В-12 в крові.
- E. Дослідження вмісту заліза в сироватці крові.

12. За указаною формулою крові: E- $2,8 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-80 г/л, КП-0,8, ретикулоцити-20%, L- $7,5 \cdot 10^9$ /л, e-2%, п-4%, с-54%, л-37%, м-3%, T- $200 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ-35 мм/год, мікросфероцитоз призначте додаткове дослідження, яке необхідне для підтвердження діагнозу:

- A. Стернальна пункція.
- B. Дослідження вмісту вітаміну В-12 в крові.
- C. Дослідження вмісту заліза в сироватці крові.
- D. УЗД печінки і селезінки.
- E. Дослідження осмотичної резистентності еритроцитів.

13. За указаною формулою крові: E- $2,8 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-80 г/л, мікросфероцитоз, КП-0,8, ретикулоцити-20%, L- $7,5 \cdot 10^9$ /л, e-2%, п-4%, с-54%, л-37%, м-3%, T- $200 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ-35 мм/год визначте попередній діагноз:

- A. В-12 дефіцитна анемія.
- B. Фолієво-дефіцитна анемія.
- C. Природжена гемолітична анемія.
- D. Залізодефіцитна анемія.
- E. Гострий лейкоз.

14. Хворий Г., 57 років, скаржиться на пронос, підвищення температури тіла до $37,5^{\circ}\text{C}$, отерплість і поколювання в нижніх кінцівках. З приводу виразкової хвороби 4 роки тому була зроблена резекція шлунка. При огляді: шкірний покрив блідий, іктеричний, печінка +3 см, селезінка +2 см. Загальний аналіз крові: E- $2,3 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-80 г/л, КП-1,2, L- $2,3 \cdot 10^9$ /л, формула не змінена, T- $140 \cdot 10^3$ /л, ШОЕ-45 мм/час, макроцитоз. Про яке захворювання може йти мова:

- A. Залізодефіцитна анемія.
- B. Рак шлунка.

- C. В₁₂-дефіцитна анемія.
- D. Природжена гемолітична анемія.
- E. Фолієво-дефіцитна анемія.

15. У 55-річного чоловіка, хворого на В₁₂-дефіцитну анемію, поступово з'явилися симптоми фунікулярного мієлозу. У крові: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищений колірний показник, ШОЕ-40мм/год; гіпербілірубінемія за рахунок непрямого. Яка найімовірніша причина фунікулярного мієлозу:

- A. Підвищений рівень білірубіну.
- B. Накопичення пропіонової та метилмалонової кислот.
- C. Тривала гіпоксія нервової системи.
- D. Активація інфекції внаслідок лейкопенії.
- E. Дефіцит харчування.

16. Хворий Т., 45 років, скаржиться на загальну слабкість, задишку при незначному фізичному навантаженні, біль у правому підребер'ї. Протягом 10 років зловживає алкоголем. Об'єктивно: зниженого харчування, шкірний покрив блідий з жовтяничним відтінком, систолічний шум над усіма аускультативними точками, печінка + 6см, селезінка +2см. В крові: E- $1,8 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-75 г/л, КП – 1,4, L- $3,5 \cdot 10^9$ /л, e-3%, п-4%, с-65%, л-21%, м-7%; T- $110 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ-50 мм/год. Яке лабораторне дослідження необхідно провести для уточнення діагнозу:

- A. Стернальна пункція.
- B. Визначення концентрації фолатів в еритроцитах крові.
- C. Визначення феритину крові.
- D. Визначення концентрації В₁₂.
- E. Визначення заліза сироватки.

17. Хвора Ф, 29 років, яка протягом двох років лікувалась у гінеколога з приводу менорагій, скаржиться на підвищену втомлюваність, серцебиття при фізичних навантаженнях, неутримання сечі. Має бажання їсти крейду. В аналізі крові: E- $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-95г/л, L- $3,8 \cdot 10^9$ /л, e-3 %, п/я-5 %, с/я-56 %, л-26%, м-6%, ШОЕ-24 мм/год., гіпохромія еритроцитів, анізоцитоз, пойкилоцитоз, сироваткове залізо-5,5 мкм/л. Яке лікування необхідно призначити хворій:

- A. Фолієва кислота.
- B. Ціанкобаламін.
- C. Препарати заліза per os.
- D. Аскорбінова кислота.
- E. Переливання еритроцитарної маси.

18. Вагітна 18 років (20неділь) скаржиться на слабкість, задишку при фізичному навантаженні. В жіночій консультації раніше не спостерігалась. Об'єктивно: шкіра бліда з лимонним відтінком, обличчя одутле, язик - яскраво-червоного кольору, печінка + 3 см. В аналізі крові: E- $3,0 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-88г/л, КП-1,3; L- $3,8 \cdot 10^9$ /л, T- $130,0 \cdot 10^9$ /л; e-3 %; п/я-4 %; с/я-52 %; л-36 %; м-5 %; макроцитоз, ШОЕ-28 мм/год. Якому діагнозу відповідає дана клінічна картина:

- A. Залізодефіцитна анемія.
- B. В₁₂-дефіцитна анемія.
- C. Фолієво-дефіцитна анемія.
- D. Гострий лейкоз.
- E. Гепатит.

19. Хвора Д., 50-ти років, скаржиться на запаморочення, миготіння "мушок" перед очима. При огляді: шкіра і слизові субіктеричні, печінка +4см, щільна, болюча, селезінка + 8 см, щільна. В аналізі крові: E- $2,2 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-80 г/л, ретикулоцити-30 %, L- $6,0 \cdot 10^9$ /л, e-3 %, п/я-6 %, с/я-62 %, л-20 %, м-8%; ШОЕ-30 мм/год; осмотична резистентність еритроцитів 0,52-0,56%; білірубін крові помірно підвищений за рахунок непрямого, реакція на уробілін різко позитивна, реакція Кумбса позитивна. Який діагноз є найімовірнішим:

- A. Хвороба Мінковського – Шоффара.

- В. Агранулоцитоз.
- С. Нічна гемоглобінурія.
- Д. Автоімунна гемолітична анемія.
- Е. Хвороба Жильбера.

20. За указаною формулою крові: $E-2,8 \cdot 10^{12}/л$, $Hb-80$ г/л, $KП-0,8$, ретикулоцити-20%, $L-7,5 \cdot 10^9/л$, $e-2\%$, $p-4\%$, $c-54\%$, $л-37\%$, $м-3\%$, $T-200 \cdot 10^9/л$, $ШОЕ-35$ мм/год, мікросфероцитоз призначте додаткове дослідження, яке необхідне для підтвердження діагнозу:

- А. Стерильна пункція.
- В. Дослідження вмісту вітаміну B_{12} в крові.
- С. Дослідження вмісту заліза в сироватці крові.
- Д. УЗД печінки і селезінки.
- Е. Дослідження осмотичної резистентності еритроцитів.

ТЕМА № 2 ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З ЛЕЙКЕМОЇДНОЮ РЕАКЦІЄЮ ТА ЛЕЙКЕМІЄЮ.

Визначення, основні причини, класифікація. Диференціальний діагноз лейкемії та лейкемоїдної реакції. Принципи диференційованого лікування. Трансплантація кісткового мозку. Підтримуюча терапія. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність

I. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Будучи різновидом гемобластозів, лейкози являють собою групу захворювань системи крові і кровотворення пухлинного характеру і тому є в даний час, як і злоякісні пухлини іншого походження, однією з найбільш небезпечних форм патології людини, сільськогосподарських і домашніх тварин. Незважаючи на те, що за останні десятиліття медична наука внесла значний вклад у рішення питань етіології, патогенезу, діагностики і лікування лейкозів, останні продовжують займати одне з перших місць серед найбільш важких захворювань людини, що дають великий відсоток смертності, особливо в дитячому і молодому віці. Їхній початок може супроводжуватися такими змінами в організмі, із приводу яких хворі можуть звернутися до лікаря будь-якого профілю. Тому знання симптомів цих захворювань, механізмів їхнього розвитку, особливостей гематологічної картини при різних формах їх необхідно кожному лікарю.

Конкретні цілі:

Студенти повинні:

- Складати план обстеження хворих з гематологічними захворюваннями, обґрунтовувати застосування основних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення;

- Виявляти різні варіанти перебігу та ускладнення гематологічних захворювань;

- Проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз при основних гематологічних синдромах на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження.

- Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при гематологічних захворюваннях;

- Проводити диференційну діагностику між гематологічними захворюваннями.

- Призначати терапію, оцінювати її ефективність.

- Ознайомитись з методикою виконання стерильної пункції

- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації

II. НАВЧАЛЬНА МЕТА ЗАНЯТТЯ

II. 1 Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

- з епідеміологічними дослідженнями гематологічних захворювань в Україні та в світі.

II. 2 Студент повинен знати (засвоїти)

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із гематологічними захворюваннями.

- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори гематологічних захворювань.

- Пояснювати основи методів гематологічних досліджень (загальний аналіз крові, стерильна пункція, трепанобіопсія, рентгенологічні дослідження, імунофенотипування та ін..)

- Виявляти різні варіанти перебігу та ускладнення гематологічних захворювань;

- Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при алергічних захворюваннях;

II. 3 Студент повинен вміти:

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із гематологічними захворюваннями.

- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори гематологічних захворювань.

- Пояснювати основи методів гематологічних досліджень (загальний аналіз крові, стерильна пункція, трепанобіопсія, рентгенологічні дослідження, імунофенотипування та ін..)

- Складати план обстеження хворих з гематологічними захворюваннями, обґрунтувати призначення основних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, визначити показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення.

- Проводити диференціальний діагноз, обґрунтувати та формулювати діагноз при основних синдромах на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження.

- Проводити диференційну діагностику між гематологічними захворюваннями.

Перелік практичних навичок, якими студент має оволодіти:

- Опанувати навичками аналізувати дані гематологічних методів дослідження;

- Розпізнавати при мікроскопії мазка крові формені елементи гранулоцитарного ряду, лимфоцитарного, моноцитарного і еритроцитарного ряду.;

- Опанувати навичками надання медичної допомоги у хворих з гематологічною патологією

- Проводити курацію хворого з написанням історії хвороби.

III. МЕТА РОЗВИТКУ ОСОБИСТОСТІ (ВИХОВНА МЕТА)

- сформувати уявлення про особливості функціонування кровотворної системи людини при гематологічних захворюваннях, враховуючи вплив екологічних, соціальних і біологічних факторів;

- на матеріалі теми розвивати почуття відповідальності за своєчасність виявлення гематологічних захворювань та правильність професійних дій, направлених на визначення гематологічного статусу людини.

- Сформувати вміння застосовувати знання з клінічної гематології у процесі подальшого навчання та професійній діяльності відповідно до принципів доказової медицини.

- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

IV. МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ІНТЕГРАЦІЯ

а) ґрунтується на вивченні студентами інших базових дисциплін (медичної біології, медичної та біологічної фізики, біоорганічної та біологічної хімії, гістології, цитології та ембріології, анатомії людини, патологічної морфології, фізіології та патофізіології, мікробіології, вірусології та імунології, а також основ внутрішньої медицини, педіатрії, загальної хірургії, інфекційних хвороб, акушерства та гінекології, фармакології) й інтегрується з цими дисциплінами;

б) закладає фундамент для засвоєння студентами знань з профільних клінічних професійно-практичних дисциплін.

в) формує вміння застосовувати знання з гематології у процесі подальшого навчання та професійній діяльності відповідно до принципів доказової медицини.

Міжпредметна інтеграція

Кафедри	Учбові завдання	
	Знати	Вміти
Фармакологія	Засоби етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії	Призначати ці засоби, враховуючи їх фармакокінетику і фармакодинаміку
Патологічна фізіологія	Механізми регуляції кровотворення	Оцінювати стан норми та патології при кровотворенні
Гістологія	Морфологічну характеристику клітин крові	Диференціювати клітини крові в мазках
Педіатрія	Основні клінічні ознаки генетично обумовлених вроджених гематологічних захворювань	Діагностувати ці синдроми та проводити диференціальну діагностику
Інфекційні хвороби	Основні клінічні ознаки супутньої інфекційної патології при захворюваннях крові	Діагностувати ці синдроми та проводити диференціальну діагностику
Хірургія	Основні клінічні ознаки хірургічних ускладнень при гематологічних захворюваннях	Діагностувати та проводити диференціальну діагностику хірургічні ускладнення та

		призначати адекватне хірургічне лікування
терапія	Основні клінічні ознаки та принципи лікування терапевтичної патології, що супроводжується гематологічними синдромами	Діагностувати та призначати адекватне лікування

V. ЗМІСТ ТЕМИ ЗАНЯТТЯ

Лейкемоїдна реакція- це різке реактивне збільшення у периферичній крові незрілих форм лейкоцитів без злоякісної трансформації кісткового мозку.

Лейкемоїдні реакції, або лейкемоїдний синдром - значний лейкоцитоз в поєднанні із зсувом вліво, появою великої кількості молодих клітин

Диференціальна діагностика лейкемоїдних реакцій нейтрофільного типу від мієлопроліферативних захворювань системи крові, в першу чергу, проводиться на підставі таких ознак.

1. Для лейкемоїдних реакцій не характерна спленомегалія, хоча існування збільшеної селезінки не виключає вторинного характеру зміст у гемограмі. Відомо, що при таких захворюваннях, як сепсис або інші інфекційні захворювання, може спостергатися помірна спленомегалія. Однак селезінка в цих випадках має еластичну консистенцію, а стан хворого виражено тяжкий і може супро-

воджуватися такими симптомами, як зменшення маси тіла, осал-гії, тяжка лихоманка, тромбоцитопенія.

2. Виявлення значного лейкоцитозу зі зрушенням вліво в лейкограмі за відносно непоганого загального стану хворого найчастіше зустрічається при захворюваннях системи крові. Присутність збільшеної щільної селезінки тільки підтверджує існування хронічного мієлопроліферативного захворювання.

3. При морфологічному дослідженні клітин нейтрофільного ряду виявляються токсична зернистість у цитоплазмі нейтрофільних гранулоцитів, різноманітні дегенеративні зміни: такі, наприклад, як вакуолізація ядра або цитоплазми, що підтверджує наявність лейкемоїдної реакції. При тяжких септичних станах може спостерігатися некробіоз ядра майже в усіх клітинах крові. Переконалим диференційно-діагностичним критерієм може бути активність лужної фосфатази нейтрофілів периферичної крові. В разі існування лейкемоїдної реакції лужна фосфатаза нейтрофілів периферичної крові залишається в межах норми.

Лейкоз — це системне злоякісне захворювання крові, яке характеризується порушенням процесу дозрівання кровотворних клітин на різних стадіях розвитку. У дітей лейкоз зустрічається здебільшого в дошкільному віці як гострий варіант. Хронічні форми лейкозу у дітей бувають значно рідше. Протягом останнього десятиріччя спостерігається виражена тенденція до збільшення захворюваності на лейкоз.

Етіологія. Лейкоз є поліетіологічним захворюванням. На користь пухлинної теорії свідчить схильність лейкемічних клітин до пухлиноподібних розростань у різних органах і тканинах і можливість експериментального відтворення в одних випадках пухлин, в інших — лейкозу за допомогою тих самих канцерогенних факторів. Доведено етіологічну роль іонізуючого опромінення в розвитку лейкозу. Відносно частіше на лейкоз хворіють рентгенологи і люди, які лікувалися за допомогою променевої терапії. Серед людей, що залишилися живими після атомного бомбардування в містах Хіросімі і Нагасакі, лейкоз спостерігається в 11—18 разів частіше, ніж серед мешканців інших районів Японії. Із хімічних професійних отруйних речовин велику роль у виникненні лейкозу відіграє бензол. Серед хімічних речовин ендogenous походження дейкозогенну дію мають продукти обміну триптофану, хімічні сполуки, які належать до класу стероїдів (наприклад, статеві гормони, жовчні кислоти, радіоактивні ізотопи калію, вуглецю і радію). Є думка, що у виникненні лейкозу основну роль відіграє вірус ш відповідній спадковій схильності (ретровірус HTLV, що викликає T-клітинний лейкоз дорослих). Про спадкові фактори цього захворювання свідчать випадки родинного лейкозу, захворюваність

на лейкоз близнят, особливо однайцевих. У дітей з хворобою Дауна випадки захворювання на лейкоз зустрічаються в 15—20 разів частіше, ніж у нормальній популяції, що пов'язано, мабуть, із зниженням екскреції проміжних метаболітів триптофану. Згідно з клоновою теорією, в основі лейкозу лежить хромосомна мутація в одній кровотворній клітині, яка, розмножуючись, утворює клон патологічних клітин, схильних до бластної трансформації. Причиною мутації можуть бути різноманітні екзогенні та ендогенні фактори.

Патогенез.

Патогенетичні особливості перебігу лейкозу:

- первинна пухлинна мутація однієї клітини
- збільшення пухлинних клітин у геометричній прогресії
- поява спочатку одного, а потім множинних клонів лейкозних клітин
- пригнічення і витіснення нормальних паростків кровотворення
- Бластемія (вихід пухлинних клітин за межі кісткового мозку у периферичну кров)
- Метастазування клонів лейкозних клітин з органів гемопоезу в інші органи
- Поступова втрата баластними клітинами чутливості до цистостатиків

Класифікація лейкозу :

• **За характером перебігу*:**

- Гострі (перебігають менше року)
- Хронічні (існують тривалий час)

• **За ступенем диференціації пухлинних клітин:**

- Недиференційовані
- Бластні
- Цитарні лейкози

• **Відповідно до цитогенезу (ґрунтується на уявленнях про кровотворення):**

• **Гострий лейкоз:**

- Лімфобластний
- Мієлобластний
- Монобластний
- Мієломонобластний
- Еритромієлоз
- Мегакаріобластний
- Недиференційований

• **Хронічний лейкоз:**

• Мієлоїдного походження:

- Мієлопроліферативні:
 - Хронічний мієлоїдний лейкоз
 - Істинна поліцитемія
 - Істинна тромбоцитемія
 - Первинний мієлофіброз
 - Хронічний нейтрофільний лейкоз
 - Хронічний еозинофільний лейкоз (гіперезинофільний синдром)
- Мієлодиспластичні /мієлопроліферативні:
 - Хронічний мієломоноцитарний лейкоз
 - Атиповий хронічний мієлолейкоз
 - Ювенільний мієломоноцитарний лейкоз

• Лімфоїдного походження

- Хронічний пімфолейкоз
- Волосатоклітинний лейкоз
- Хвороба Сезарі (лімфо лейкоз з ураженням шкіри)

- Парапротейнемічні лейкози:
- Мієломна хвороба
 - *Первинна макроглобулінемія Вальденстрема
 - * Хвороба важких ланцюгів Франкліна

примітка: гострий лейкоз ніколи не переходить у хронічний, а хронічний ніколи не загострюється-таким чином, терміни «гострий» і «хронічний» використовуються тільки задля зручності; значення цих термінів у гематології відрізняється від значення в інших медичних дисциплінах.

Гострий лейкоз - це такі форми мнн козу, при якому морфологічний субстрат представлений недиференційованими або мало диференційованими бластними клітинами (перші 3 класи клітин - попередниць).і Зазвичай діагноз гострого лейкозу встановлюють, коли в мієлограмі виявляється більше 20 % бластів.

Хронічний лейкоз- це такі варіанти лейкозу, при якому морфологічний субстрат, представлений дозріваючими і зрілими клітинами.

Клінічні прояви лейкозу

Спектр клінічних проявів лейкозу досить широкий і представлений в основному трьома клініко-лабораторними синдромами - пухлинного росту, пухлинної інтоксикації і пригнічення кровотворення

Клінічні прояви і їх причини у хворих лейкозом

Клінічні прояви	Причини
Синдром пухлинного росту: <ul style="list-style-type: none"> • Лімфаденопатія • Гепатоспленомегалія • Осалгії, стерналгії • Артралгії • Неврологічні симптоми • Шкірні зміни (лейкеміди) • Гінгівіт (гіпертрофічний) • Тестикулярний інфільтрат • Гіперлейкоцитоз, поліцитемія 	Інфільтрація злоякісними клітинами: <ul style="list-style-type: none"> • Лімфовузлів • Печінки і селезінки • Кісткового мозку • Суглобів • ЦНС (нейролейкоз) • Шкіри • Ясен • Яєчок • Крові
Синдром пухлинної інтоксикації: <ul style="list-style-type: none"> • Слабкість, нездужання, підвищена стомлюваність, зниження апетиту, втрата маси тіла, пітливість, гіпертермія, шкірна сверблячка • Болі в суглобах, нефропатія • Лабораторні зміни: прискорення ШОЕ, підвищення рівня фібриногену, гаптоглобіну, церулоплазміну 	<ul style="list-style-type: none"> • Руйнування клітин і циркуляція продуктів їх розпаду, виділення із злоякісних клітин біологічно активних речовин • Пперурикемія • Зміна балансу цитокінів, підвищення ріпнії прозапальних цитокінів
Синдром пригнічення кровотворення: <ul style="list-style-type: none"> • Анемічний синдром • Геморагічний синдром • Синдром імунодефіциту 	<ul style="list-style-type: none"> • Анемія • Тромбоцитопенія • лейкопенія

При цитохімічних дослідженнях, які дозволяють встановити лінійну приналежність лейкозу, в цитоплазмі клітин виявляють наявність мієлопероксидази, глікогену, ліпідів та інших речовин. При імунофенотипічних аналізах за допомогою мічених моноклональних антитіл виявляються специфічні клітинні антигени-кластери диференціації (CD), яка також дозволяє встановити тип і лінійну приналежність лейкозу. Цитогенетичні дослідження дозволяють

виявити наявність хромосомних аномалій - транслокацій, інверсій, делецій та інших, також характерних для певних видів лейкозу.

Гострий мієлобластний лейкоз- новоутворення із злоякісно трансформованих ранніх клітин-попередників мієлопоезу-мієлобластів.

Вони складають близько 80 % усіх гострих лейкозів у дорослих.

Протягом останніх 25 років у всьому світі ГМЛ систематизувалися згідно з FAB (франко-американсько-британською) класифікацією, яка постійно доповнюється і модифікується.

Відповідно до цієї класифікації виділяється 8 основних форм ГМЛ (M0-M7), які відрізняються за своїми морфологічними, цитохімічними, цитогенетичними, імунофенотипічними характеристиками - кластерами диференціації (CD), наявністю в цитоплазмі глікогену (PAS), мієлопероксидази (POX), неспецифічної естерази (NE), термінальної дезоксинуклеотидилтрансферази (TDT), хромосомної аберації (табл. 21.6). Залежно від їх наявності або відсутності прогнозується перебіг хвороби, а також планується терапія.

У 1999 р. ВООЗ була запропонована нова класифікація ГМЛ, проте вона може застосовуватися тільки в окремих спеціалізованих центрах, де застосовуються сучасні методи обстеження гематоонкологічних хворих (імунофенотипування, молекулярно-генетичні, цитогенетичні дослідження), у зв'язку з чим у широкій КЛІНІЧНІЙ практиці її використання поки що обмежене.

Клінічні прояви визначаються інтенсивністю росту клону пухлинних клітин і їх злоякісністю, а також ступенем пригнічення нормального кровотворення. Зазвичай у перебігу ГМЛ виділяють 3 стадії: початкову, стадію виражених клінічних проявів і термінальну.

Модифікована FAB-класифікація ГМЛ

FAB-підтип	Різновид (% серед усіх форм ГМЛ)
M0	ГМЛ з мінімальними ознаками диференціації (<5 %)
M1	ГМЛ без ознак дозрівання (10-15 %)
M2	ГМЛ з ознаками дозрівання (25-30 %)
M3	Гострий промієлоцитарний лейкоз (5-10 %)
M4	Гострий мієломонабластний лейкоз (15-25 %) - кількість монобластів 20-80 %
M5	Гострий моноцитарний лейкоз (<5 %) - монобластів більше 80 %
M6	Гостра еритролейкемія (<5 %)
M7	Гострий мегакаріоцитарний лейкоз (<5 %)

Клінічні прояви і діагностика:

Спочатку ГМЛ може виявлятися мінімальною і нехарактерною симптоматикою, що включає загальну слабкість, підвищену стомлюваність і зниження працездатності, підвищення температури тіла, болі в кістках. Іноді ГМЛ маніфестує важкими інфекційними ускладненнями, що важко піддаються лікуванню (виразково-некротичні ангіни, пневмонії, сепсис). У міру прогресування хвороби розвиваються і посилюються клінічні прояви одного або декількох синдромів - анемічного, геморагічного, імунодефіцитного і пухлинного росту, що виявляється збільшенням печінки, селезінки і лімфовузлів, змінами з боку шкіри і ЦНС, розвитком гіпертрофічного гінгівіту, вираженою інтоксикацією. За відсутності або неефективності лікування причиною загибелі хворих є крововиливи в життєво важливі органи, інтеркурентні інфекції, глибока анемія, кахексія. Прогноз сприятливіший у хворих віком до 20 років, при M3- і M4-типах ГМЛ, наявності менше 25×10^9 лейкоцитів і 40 % бластів у периферичній крові. Без пересадки кісткового мозку протягом 3-5 років виживають тільки 30-40 %.

При щонайменшій підозрі на гострий лейкоз необхідно проводити загальний аналіз крові і стерильну пункцію з вивченням мієлограми. Характерними змінами периферичної крові є розвиток нормохромної анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії лейкоцитозу за рахунок бластів, наявність яких вказує на гострий лейкоз. Діагноз ГМЛ можна з упевненістю ставити за наявності в кістковому мозку 20 % і більше мієлобластів (середніх або великих розмірів з великим ядром,

наявністю в цитоплазмі додаткових ядерців, гранул і азурофільних структур -паличок Ауера). Діагноз підтверджується і уточнюється при проведенні цитохімічних досліджень. Наявність пероксидази більше ніж у 3 % бластів свідчить про ГМЛ, а активність неспецифічної естерази характерна для гострого моноцитарного лейкозу (М5).

У випадках розвитку нейролейкемії обов'язково проводиться люмбальна пункція з цитологічним дослідженням спинномозкової рідини, при появі вогнищевої симптоматики проводяться КТ або ЯМР-томографія головного мозку.

Диференціально-діагностичні критерії базуються в першу чергу на даних цитологічних, цитохімічних, цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень.

Лікування

Бажана мета сучасної терапії хворих ГМЛ - повне виліковування. Весь процес лікування може включати декілька з наступних етапів: 1) індукцію ремісії; 2) консолідацію (закріплення) ремісії або трансплантацію стовбурових клітин (кісткового мозку); 3) інтенсифікацію (реіндукцію); 4) підтримуючу терапію від 2 до 5 років.

Основою протипухлинного лікування є програмна поліхіміотерапія, направлена на знищення злоякісного клону клітин. Оскільки лікування завжди супроводжується важкими ускладненнями, воно повинне проводитися тільки в умовах спеціалізованого стаціонару. Перелік препаратів, які застосовуються на різних етапах лікування ГМЛ, наведений у табл.

Протипухлинні препарати, що застосовуються в лікуванні ГМЛ

Етап лікування	Препарати
Індукція ремісії	Цитозар (середні дози), рубоміцин, етопозид, 6-тіогуанін
Консолідація (закріплення) ремісії	Цитозар (високі дози), рубоміцин, мітоксантрон
Інтенсифікація (реіндукція)	Цитозар, рубіміцин, етопозид, 6-тіогуанін
Підтримуюча (проти рецидивна) терапія	Етопозид, цитозар (малі дози)

Основними препаратами для індукції ремісії при ГМЛ є цитозар і рубоміцин, для молодих хворих - ідарубіцин. Базовими вважаються схеми «3+7» і «2+5», що включають комбінацію в/в введення цитозару (100 мг/м²) і рубоміцину (45 мг/м²). Для досягнення повної ремісії необхідно провести від 1 до 2-5 курсів поліхіміотерапії, після чого залежно від відновлення числа гранулоцитів (не менше 1,0 x 10⁹/л) і тромбоцитів (не менше 100 x 10⁹/л) проводять 2-3 курси консолідуючої терапії. З метою профілактики або лікування (при її діагностиці) нейролейкемії проводять ендолюмбальне введення цитостатиків на етапах індукції і консолідації ремісії. Підтримуючу терапію (схема «5+2» або 6-тіогуаніном) проводять через 7-10 днів після закінчення курсу консолідації. Для лікування гострого промієлоцитарного лейкозу застосовується ретиноева кислота (активний метаболіт вітаміну А) всередину по 45 мг/м² протягом 3 місяців. Застосування сучасних лікувальних протоколів поліхіміотерапії дозволяє досягти довготривалої ремісії в 50-60 % випадків, а одужання - у 30 % дорослих. Повнота ремісії повинна бути підтверджена за 4 критеріями (табл. 4).

Критерії ремісії у хворих ГМЛ

- Кістковомозковий - кількість бластів у кістковому мозку менше 5 %
- Гематологічний - зникнення бластів з периферичної крові, кількість гранулоцитів більше 1000, тромбоцитів - більше 100 000, гемоглобіну - більше 100 г/л
- Клінічний - зникнення хворобливих симптомів
- Суб'єктивний - зникнення скарг

Проте на етапі початкової інтенсивної терапії летальність все ж таки залишається високою і досягає 10-20 %. Тому велике значення має допоміжна терапія (табл. 5), направлена на лікування

і профілактику основних синдромів і ускладнень, що виникають при поліхіміотерапії лейкозу, без проведення якої розраховувати на успішне лікування ГМЛ важко.

Одним із найефективніших методів лікування ГМЛ є аlogenна або аутологічна трансплантація стовбурових клітин (термін «трансплантація кісткового мозку» є застарілим).

Терапія рецидиву, як правило, вимагає високоінтенсивної поліхіміотерапії і/або проведення аlogenної трансплантації стовбурових клітин. Шанси на одужання порівняно з лікуванням першого гострого періоду значно менші. Друга ремісія досягається тільки в 50 % випадків, а якщо не проводиться трансплантація стовбурових клітин, то п'ятирічна виживаність не перевищує 10 %.

Допоміжна терапія і профілактика ускладнень, що виникають при поліхіміотерапії лейкозу

Синдром (ускладнення)	Лікування (профілактика)
Геморагічний	Тромбоконцентрат, тромбопоетин, відповідне лікування ДВЗ-синдрому
Анемічний	Еритроцитарна маса, відмиті еритроцити, еритропоетин
Імунодефіцитний синдром, нейтропенія (до 80 % інфекцій відбуваються з ШКТ)	Асептичні умови (боксовані палати), селективна деконтамінація кишечника (неоміцин, ністатин, амфотерицин). Антибіотики, протигрибкові, противірусні препарати. Колонієстимулюючі чинники. Внутрішньовенний імуноглобулін.
Синдром інтоксикації	Детоксикація (форсований діурез) ізотонічними розчинами, плазмаферез, цитаферез
Гіперурикемія	Алопуринол
Кардіоміопатія	Кардіоксан, етіол. Обмеження застосування антрациклінів (загальна доза не більше 500 мг/м ²)
Гепатити	Гепатопротектори (урсодезоксихолева кислота, адеметіонін), противірусний імуноглобулін
Нудота, блювота	Ондасетрон, гранісетрон, допасетрон
Ентерит	Парентеральне харчування
Больовий синдром	НПЗП
Геморагічний цистит	Уромітексан

Гострий лімфоїдний лейкоз- (ГЛЛ) - пухлини переважно з ранніх (низькодиференційованих) клітин-попередників лімфопоезу - лімфобластів.

В основі сучасної класифікації ГЛЛ лежить виявлення лінійної приналежності і ступеня зрілості лімфобластів, а також виявлення їх генетичних аномалій.

Приблизно 80 % ГЛЛ є В-клітинними, 15-20 % - Т-клітинними. Дуже рідко ГЛЛ походять з НК-клітин.

Класифікація гострих лімфобластних лейкозів (ВООЗ, 1999)

- ГЛЛ з ранніх попередників В-клітин (пре-пре-В-ГЛЛ)
- ГЛЛ з попередників В-клітин (пре-В-ГЛЛ)
- ГЛЛ із зрілих В-клітин (В-ГЛЛ)
- ГЛЛ з попередників Т-клітин (пре-Т-ГЛЛ)
- ГЛЛ із зрілих Т-клітин (Т-ГЛЛ)
- ГЛЛ, що не класифікуються

Клініка і діагностика

ГЛЛ зазвичай виникає до 10-го і після 60-го року життя. Його клінічні ознаки дуже схожі з проявами ГМЛ і характеризуються появою анемічного і геморагічного синдромів, їх поєднанням, а також синдромом пухлинної прогресії. У хворих Т-клітинним ГЛЛ нерідко до процесу залучаються внутрішньогрудні лімфовузли і вилючкова залоза, що іноді може призводити до розвитку синдрому верхньої порожнистої вени. Для постановки точного діагнозу необхідне комплексне обстеження з обов'язковим проведенням цитохімічних, цитогенетичних та імунофенотипічних досліджень. Перебіг ГЛЛ залежить від багатьох чинників. Сприятливіший

перебіг і прогноз характерні для дітей 2-7 років, жіночої статі, без ураження ЦНС і середостіння, при лейкоцитозі до $30 \times 10^9/\text{л}$ і кількості бластів менше 40 %, що добре відповідають на лікування преднізолоном, у яких ремісія досягається в перший місяць лікування. Прогноз несприятливий для пацієнтів, у яких при адекватному лікуванні не вдається індукувати ремісію або розвивається ранній рецидив.

Лікування

Для індукції ремісії зазвичай застосовується поліхіміотерапія, що включає субоміцин ($30 \text{ мг}/\text{м}^2 \text{ в/в}$), вінкрисин (2 мг з/в) 1-й, 8-й, 15-й і 22-й день терапії у поєднанні з преднізолоном ($60 \text{ мг}/\text{м}^2$ все-редину) з 1-го по 35-й день. Крім того, в сучасних протоколах поліхіміотерапії застосовуються L-аспарагіназа, цитарабін (цитозар), циклофосфан та інші цитостатики.

Протипухлинне лікування ГЛЛ

Фаза лікування	Протипухлинні препарати
Індукція ремісії	Вінкрисин, преднізолон, рубоміцин, L-аспарагіназа, цитарабін, циклофосфан, 6-тіогуанін, метотрексат, 6-меркаптопурин
Консолідація (закріплення) ремісії	6-меркаптопурин, метотрексат (високі дози), етопозид, цитозар
Інтенсифікації (реіндукція)	Дексаметазон, вінкрисин, рубоміцин, L-аспарагіназа, циклофосфан, 6-тіогуанін
Підтримуюча (протирецидивна) терапія	6-меркаптопурин, метотрексат (малі дози)

Для профілактики і лікування нейрорлейкемії внутрішньом'язово вводять преднізолон і цитостатики (метотрексат, цитозар).

Підтримуюче лікування при ГЛЛ (застосовуються 6-меркаптопурин і малі дози метотрексату) проводять протягом 2 років після закінчення базових курсів цитостатичної терапії. У разі виникнення рецидиву, наявності генетичних аномалій проводять інтенсивнішу цитостатичну поліхіміотерапію, а після досягнення ремісії проводять трансплантацію стовбурових клітин.

Хронічний мієлоїдний лейкоз- Хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ)-

пухлина, що розвивається в результаті злоякісного переродження кровотворної клітини-попередниці мієлопоезу, що зберігає здатність диференціюватися до зрілих форм.

Пошкодження на рівні клітини-попередниці і клональна природа ХМЛ були доведені за допомогою цитогенетичного аналізу, а також дослідження ізоферментного складу глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у жінок, гетерозиготних по цьому ферменту. Субстрат пухлини складається в основному з гранулоцитів, переважно нейтрофілів. Захворювання поєднується з характерною хромосомною аномалією. Більше ніж у 95 % всіх випадків у метафазних пластинках кістковомозкових клітин при ХМЛ виявляється досить характерний хромосомний маркер - філадельфійська хромосома (Рп+). Ця хромосомна аномалія являє собою реципрокную транслокацію генетичного матеріалу між довгими плечима хромосом 22 і 9. Хромосома Ph+ виявляється практично у всіх метафазних пластинках клітин-попередниць гранулоцитів, мегакаріоцитів і еритроцитів.

ХМЛ складає 15-20 % всього лейкозу, зустрічається у всіх вікових групах, але найчастіше уражує людей у віці від 20 до 50 років. У дітей до 10 років і дорослих після 60 років захворювання зустрічається вкрай рідко. Який-небудь специфічний етіологічний чинник ідентифікувати зазвичай не вдається, хоча рівень захворюваності достовірно вищий у осіб, що пережили ядерне бомбардування.

Клініка і діагностика

ХМЛ відрізняється порівняно м'яким перебігом доти, поки не настане трансформація у відкриту лейкозну (бластну) фазу. У природному перебігу ХМЛ виділяють 4 фази: 1) початкову (приховану, компенсовану); 2) хронічну (стадія розгорнутих клінічних проявів); 3) фазу акселерації (прискорення); 4) гостру фазу (термінальну, бластну).

Початкова стадія хвороби клінічно не виражена, хоча в мієлокаріоцитах уже знаходиться Ph-хромосома. Проте на цій стадії хвороба діагностується приблизно тільки у 20 % випадків, і то лише випадково - на підставі лабораторного дослідження крові, а саме - виявлення в периферичній крові підвищеного числа лейкоцитів з появою молодих форм, у мієлограмі - гіперплазії гранулоцитарних паростків кровотворення.

Частіше ХМЛ діагностується у хронічній фазі, коли наростає загальна слабкість, погіршується загальний стан, наростає лейкоцитоз (більше $25 \times 10^9/\text{л}$) та інтоксикація, з'являється дискомфорт в епігастрії і лівому підребер'ї, що зазвичай уже свідчить про мієлоїдну метаплазію печінки і селезінки та їх збільшення. Діагноз ХМЛ встановлюють за даними аналізу крові. Спочатку у крові з'являється невеликий, але з тенденцією до наростання, нейтрофільний лейкоцитоз із зрушенням вліво до мієлоцитів і промієлоцитів. У деяких хворих рано з'являються одиничні мієлобласти. Специфічною особливістю ХМЛ є відносно невелика кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів за наявності мієлоцитів, промієлоцитів і навіть мієлобластів. Лейкемічні нейтрофільні гранулоцити характеризуються пониженням активності лужної фосфатази і значним зниженням фагоцитарної активності. Характерною ознакою ХМЛ є також еозинофільно-базофільна асоціація (одночасне збільшення числа еозинофільних гранулоцитів і базофільних гранулоцитів у крові), проте ця ознака виражена далеко не у всіх хворих. Анемія в цьому періоді хвороби відсутня, ШОЕ нормальна або трохи підвищена.

У цьому періоді захворювання ХМЛ необхідно диференціювати від лейкемоїдної реакції, що супроводжує, наприклад, метастази раку в кістковий мозок, від сублейкемічного мієлозу і еритремії.

У міру прогресування захворювання з'являються й інші симптоми, пов'язані з гіперплазією мієлоїдних мас у кістковому мозку, селезінці та інших органах. Знижується маса тіла, наростають явища інтоксикації, підвищується температура тіла, з'являються артралгії. Внаслідок лейкозної інфільтрації печінки і міокарда виникають ознаки гепатиту і серцевої недостатності. Селезінка різко збільшується і досягає гігантських розмірів, нерідко займаючи весь лівий фланк живота. Вважається, що при жодному захворюванні селезінка не досягає таких великих розмірів, як при ХМЛ. Нерідко приєднуються тромбогеморагічні ускладнення у вигляді кровотеч, що настають або спонтанно, або в результаті хірургічних або стоматологічних захворювань. Із-за інтенсивного розпаду лейкоцитів у сечі з'являється велика кількість кристалів сечової кислоти, що сприяє каменеутворенню в сечовивідних шляхах і виникненню нападів ниркової кольки. У кістках визначаються явища дифузного або вогнищового остеопорозу.

Фаза прискорення фактично є провісником гострої фази, яка настає через кілька тижнів або місяців. Картина крові в цій стадії ХМЛ за відсутності цитостатичної терапії характеризується анемією нормомакроцитарного характеру, що швидко розвивається, з колірним показником, близьким до одиниці. Анізоцитоз і пойкилоцитоз еритроцитів виражені нерізно. У більшості хворих у цій стадії кількість лейкоцитів перевищує $150-200 \times 10^9/\text{л}$, хоча іноді зустрічаються і алейкемічні форми з лейкоцитозом $5-15 \times 10^9/\text{л}$. У периферичній крові в значній кількості виявляють мієлоцити, промієлоцити (більше 20 %) і мієлобласти (більше 10 %), розвивається тромбоцитопенія. При гіперлейкоцитозі ($500 \times 10^9/\text{л}$ і вище) нерідко утворюються лейкоцитарні тромби в судинах мозку, селезінки, легенів, які можуть призводити до загибелі хворих ще до настання термінальної стадії.

У міру подальшого прогресування захворювання переходить у термінальну (бластну) фазу, яка перебігає гостро і злоякісно, нагадуючи за своєю клінікою гострий лейкоз. Ця фаза приблизно у 25 % хворих може настати вже через 6-12 місяців. Більше 85 % хворих помирають саме в цю стадію хвороби. Для картини крові у цій стадії характерні анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія і мієлемія - вихід у периферичну кров вмісту кісткового мозку. В результаті мієлемії в периферичній крові з'являється велика кількість еритрокаріоцитів і бластних клітин (понад 20 %). Іноді в термінальній стадії виявляють швидке збільшення в крові базофільних гранулоцитів, моноцитів або еозинофілів, що є провісником бластного кризу.

Специфічного тесту, який би дозволив передбачити тривалість хронічного перебігу ХМЛ і точний час настання бластної фази, не існує. Вважається, що несприятливими ознаками, при яких настає рання трансформація, є виражений лейкоцитоз, значне збільшення печінки і селезінки, підвищення процентного вмісту незрілих клітинних елементів у кістковому мозку, а

також еозинофільно-базофільна асоціація. Тривалість життя хворих ХМЛ від моменту постановки діагнозу складає в середньому 3,5 роки.

Діагностика лейкемічної форми ХМЛ не представляє великої складності. Вона ґрунтується на значному підвищенні кількості лейкоцитів у крові, зниженні активності їх лужної фосфатази і різкому омолодженні складу периферичної крові (поява незрілих форм гранулоцитарного ряду - метаміелоцитів, міелоцитів, проміелоцитів і мієлобластів), наявності філадельфійської хромосоми у поєднанні з різко збільшеною селезінкою та іншими клінічними ознаками.

В атипових випадках, а також на початкових стадіях хвороби, найчастіше доводиться проводити диференціальну діагностику ХМЛ з лейкемоїдними реакціями мієлоїдного типу, що супроводжують інфекції і злоякісні новоутворення. На відміну від лейкемоїдних реакцій, при ХМЛ визначається бімодальний розподіл нейтрофільних елементів у крові, тобто з двома піками, один з яких обумовлений зрілими поліморфноядерними нейтрофілами, а інший - мієлоцитами і метаміелоцитами. Для лейкемоїдної реакції не властива базофільно-еозинофільна асоціація, а картина кісткового мозку не зазнає патологічних змін. На відміну від ХМЛ, при злоякісних новоутвореннях лужна фосфатаза лейкоцитів зазвичай підвищена. Крім того, слід враховувати, що лейкемоїдні реакції завжди обумовлені певними причинами, які неважко виявити за допомогою різних інших діагностичних методів.

Методи лікування ХМЛ

- Трансплантація стовбурових клітин - єдиний радикальний метод лікування
- Лікування імаїнібом (Глівек)
- Лікування альфа-інтерфероном
- Цитостатична монотерапія (гідроксисечовина, мієлосан, мієлобромол, цитозар)
- Променева терапія
- Спленектомія
- Симптоматична терапія

Існують дві основні концепції лікування сплантації стовбурових клітин (ТСК) і по-ХМЛ - виліковування хворих шляхом трансплантації стовбурних клітин (ТСК) і поліпшення якості життя хворих. Їх вибір залежить від фази хвороби, віку хворих та інших прОГНОСТИЧНИХ чинників.

Трансплантація стовбурових клітин (ТСК). Алогенна ТСК є єдиним радикальним методом лікування ХМЛ, що дозволяє вилікувати 50-60 % пацієнтів. У віці до 55 років - доводиться ТСК від спорідненого донора, у осіб молодше 45 років донор може бути не спорідненим.

Оскільки ТСК (термін «трансплантація кісткового мозку» вважається застарілим) зараз широко застосовується в лікуванні гематонкологічних хворих і у ряді випадків є єдиним шансом на їх порятунок, зупинимося на цьому детальніше. Залежно від генетичної спорідненості донора і реципієнта в клінічній практиці застосовується три види ТСК - аутологічна, сингенна і галогенна.

Аутологічна ТСК - реплантація власного кісткового мозку.

Сингенна ТСК - трансплантація від донора, який має з реципієнтом ідентичний генотип (однойцевий близнюк).

Алогенна ТСК - трансплантація від донора (найчастіше - від родича), який має сумісність з реципієнтом за більшістю антигенів I (A, B, C, D) і II (DR, DP, DQ) класів системи гістосумісності (HLA).

Показання для ТСК та її ефективність представлені у табл. 8

Таблиця 8. Показання для ТСК та її ефективності

Захворювання	Тип ТСК	Час ТСК	Клінічна ефективність (виживає)
ГМЛ	Алогенна	Перша ремісія	40-50 %
ТІЛ (діти)	Алогенна	Друга ремісія	40-65 %

ТІЛ (високий ризик)	Алогенна	Перша ремісія	50 %
ХМЛ: - хронічна фаза - фаза акселерації - бластна фаза	Алогенна Алогенна Алогенна	Хронічна фаза Індивідуально Друга ремісія	50-80 % 30-40 % 15-25 %
Мієлодиспластичний синдром	Алогенна	Вік до 60 років	40%
Апластична анемія	Алогенна	Індивідуально	70-90 %
КПП	Алогенна або аутологічна	?	?
Неходжкінські лімфоми: - низької злякисності - середньої злякисності - високої злякисності	Алогенна або аутологічна Аутологічна Аутологічна	Хіміочутливий рецидив Хіміочутливий рецидив Перша ремісія	25-50 % 40-50 % 50-60 %
Хвороба Ходжкіна	Алогенна + аутологічна	Рефрактерні форми	40-50 %
Множинна міелома	Аутологічна	Хіміочутливий рецидив або перша ремісія	50%
Таласемія	Алогенна		75 % (за відсутності цирозу)
Серпоподібноклітинна анемія	Алогенна		75%

Протипоказаннями для ТСК є вірусні інфекції (ВІЛ, гепатити В, С, D, цитомегаловірус), серцево-судинна, ниркова або печінкова недостатність, метастази пухлин у кістковий мозок, вагітність, психічні захворювання, вік понад 55 років (для алогенної ТСК) і 65 років (для аутологічної ТСК).

Етапи проведення ТСК

Прийняття рішення відносно ТСК:

- Визначення співвідношення «ризик /користь» для конкретного пацієнта
- Аналіз можливих протипоказань для ТСК
- Комплексна підготовка пацієнта
- Вибір донора і джерела стовбурових клітин

Процедура ТСК:

- Заготовка стовбурових клітин (забір, очищення на сепараторі, консервація і зберігання)
- Руйнування кісткового мозку (мієлоабляція) реципієнта і залишкового клону злякисних клітин (опромінювання всього тіла в дозі 10-15 Гр самостійно або у поєднанні з високодозованою хіміотерапією циклофосфаном і бусульфаном)
 - Власне ТСК - в/в введення препаратів периферичних стовбурових клітин або кісткового мозку (для відновлення кровотворення необхідно мінімально 2×10^6 /кг CD34-позитивних або 2×10^8 /кг маси тіла одноподібних гематопоетичних клітин)

Ранній посттрансплантаційний період (до відновлення роботи пересаженого кісткового мозку хворі перебувають у стерильних умовах і отримують замісну терапію):

- При автотрансплантації - 3-4 тижні
- При алотрансплантації - 6-8 тижнів

Пізній посттрансплантаційний період (від повного відновлення кровотворення до відміни

Основними посттрансплантаційними ускладненнями є: хвороба «трансплантат проти господаря», важка панцитопенія, ураження слизових оболонок (ентеропатія, стоматит), венооклюзійна хвороба печінки, алопеція, кардіоміопатія та ін.

Лікування імаїнібом. У ранній хронічній фазі як першу лінію лікування в даний час використовують модифікатор біологічних реакцій імаїніб (Глівек), який є інгібітором

тирозинкінази і пригнічує деякі типи лейкозних клітин. Він призначається по 400 мг/добу протягом 3-18 місяців (залежно від відповіді). За останніми даними, імаїніб дозволяє домогтися гематологічної ремісії у 90 % пацієнтів, у зв'язку з чим повинен розглядатися як препарат вибору.

Лікування альфа-2-інтерфероном. У патогенетичному лікуванні ХМЛ з успіхом використовується рекомбінантний альфа-2-інтерферон (інтрон, реаферон), хоча механізм його антипроліферативної дії остаточно не відомий. У деяких дослідженнях було показано, що 5-річна виживаність хворих ХМЛ при монотерапії альфа-2-інтерфероном виявлялася достовірно вищою, ніж при монотерапії гідроксисечовиною (52 % проти 34 %). Лікування може проводитися як у вигляді монотерапії (при низькому ризику), так і у вигляді поєднання з гідроксисечовиною (при високому ризику). У перші 10 днів альфа-2-інтерферон вводиться щодня підшкірно у дозі 5 млн/м², потім по 3 млн/м²/добу протягом 6-12 місяців.

У хронічній фазі ХМЛ методом лікування може бути і цитостатична терапія.

Цитостатична монотерапія ХМЛ.

Лікування цитостатиками спрямоване на заборону проліферації злоякісного пулу клітин. На жаль, воно не збільшує істотно тривалість життя хворих, проте підвищує його якість.

Препаратом вибору в цитостатичному лікуванні ХМЛ є **гідроксисечовина (гідреа, літамір)**. Цей препарат інгібує один з ключових ферментів біосинтезу ДНК - еибонуклеозиддифосфатредуктазу - і переважно впливає на швидкорослий пул лейкозних клітин, блокуючи S- і G-фази мітотичного циклу. Препарат випускається в капсулах по 0,5 г і призначається в початковій дозі 20-40 мг/кг на добу, підтримуюча доза складає 15-30 мг/кг, а при прогресуванні збільшується до 40-60 мг/кг на добу. Ефект лікування зазвичай оцінюється після 6 тижнів лікування, хоча тривалість лікування не обмежується. Як правило, гідроксисечовина добре переноситься, проте можлива поява диспепсичних явищ, стоматиту, шкірних алергічних реакцій, неврологічних порушень (головні болі, запаморочення). Найсерйознішим побічним ефектом є пригнічення функції кісткового мозку. Тому при лікуванні гідроксисечовиною склад периферичної крові необхідно контролювати не рідше 1 разу в тиждень, а якщо кількість лейкоцитів знижується менше $2,5 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитів - менше $100 \times 10^9/\text{л}$, терапія припиняється до відновлення цих показників.

В окремих випадках для лікування ХМЛ використовують міелосан (**бусульфан, мілеран**), що впливає на родоначальну стовбурову клітину і припиняє продукцію лейкозних клітин. Випускається в таблетках по 2 мг, застосовується залежно від рівня лейкоцитів у добовій дозі 2-8 мг. Ефект міелосану зазвичай починає виявлятися не раніше ніж на 10-й день від початку прийому, а нормалізація гемограми і зменшення розмірів селезінки зазвичай настають на 3-6 тижні лікування після досягнення загальної лози в 250-300 мг. Досягши ремісії і зни-

женні рівня лейкоцитів менше $18 \times 10^9/\text{л}$, переходять на підтримуючі дози - по 2 мг 1-2 рази на тиждень. До основних побічних ефектів міелосану при тривалому застосуванні відносяться виникнення фіброзу легеневої тканини, пігментація шкіри, пригнічення статевої функції у чоловіків. Так само як і при лікуванні гідроксисечовиною, показники гемограми контролюються 1 раз на тиждень.

Мієлобромол (таблетки 250 мг) надає цитостатичну дію переважно не на стовбурові, а на проліферуючі лейкозні клітини і тому діє швидше. Зазвичай призначається при недостатньому ефекті міелосану в добовому дозуванні 125-250 мг протягом 2-3 тижнів під строгим контролем показників аналізу крові.

Цитарабін (цитозар) призначають у дозі 15-30 мг/м²/добу п/ш 1 раз на день або через день хворим, у яких розвинувся бластний криз.

Променева терапія застосовується тільки в розгорненій стадії ХМЛ за наявності екстрамедулярних пухлинних утворень, що загрожують життю хворого (наприклад, різкому збільшенні мигдаликів, що закривають просвіт гортані), а також при різко вираженій спленомегалії.

Лейкоцитаферез в основному застосовується з метою зменшення маси лейкозних клітин, при клінічних ознаках стазу в судинах головного мозку, обумовлених гіперлейкоцитозом і гіпертромбоцитозом (поява головних болів, приливів до голови, зниження слуху).

Спленектомія може розглядатися як допоміжний метод лікування окремих хворих у термінальній стадії ХМЛ. Показаннями для спленектомії вважають загрозливий розрив

селезінки, важкий абдомінальний дискомфорт, пов'язаний з її великими розмірами, повторні інфаркти селезінки.

Симптоматичне лікування хворих ХМЛ полягає у проведенні дезінтоксикаційних заходів, лікуванні анемії, тромбоцитопенії та інфекційних ускладнень.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) є одним із порівняно доброякісних різновидів пухлини лімфоїдної тканини, що вражає кровотворну та імунну систему, яка розвивається з клітини-попередниці лімфопоезу або з клітин-попередниць В- і Т-лімфоцитів. Характеризується збільшенням у крові числа морфологічно зрілих лімфоцитів, що складають морфологічний субстрат пухлини, а також лімфоїдною інфільтрацією кісткового мозку, селезінки і лімфатичних вузлів.

Це найчастіший вид лейкозу, на частку якого припадає близько 9 % всіх злоякісних пухлин дорослих і 30-33 % усіх випадків лейкемії в країнах Європи і Північної Америки. Захворюваність ХЛЛ складає 2-6 на 100 000 популяції. Захворюють в основному

Клініка і діагностика

Діагноз зазвичай ставиться на підставі результатів загальноклінічного обстеження хворого і морфологічного аналізу мазків периферичної крові.

У перебігу ХЛЛ зазвичай розрізняють початкову, розгорнуту і термінальну стадії хвороби. У початковій стадії ХЛЛ розвивається дуже повільно і непомітно, скарги носять в основному астеничний характер. У більшості хворих при об'єктивному дослідженні протягом тривалого часу відзначають тільки незначне збільшення шийних лімфовузлів. Більше ніж у 25 % випадків захворювання виявляють випадково при проведенні рутинного аналізу крові, де при незначному лейкоцитозі виявляється збільшення відносної (40-50 %) і абсолютної кількості лімфоцитів. Більшість клітин периферичної крові представлені зрілими лімфоцитами. Можна також виявити одиничні тині Гумпрехта - напівзруйновані ядра лімфоцитів із залишками ядерця. Вони виникають при нанесенні мазка крові на предметне скло, коли легко ранимі пухлинні лімфоцити роздавлюються, втрачаючи цитоплазму.

особи середнього і літнього віку (в основному після 50 років). У віці до 40 років він зустрічається дуже рідко, а у дітей це захворювання не спостерігали. Значно частіше (у 2,5 рази) захворюють чоловіки.

У 95 % хворих основна маса пухлинних клітин представлена В-лімфоцитами, у частини хворих визначається трисомія 12 пари хромосом (як ізольовано, так і в поєднанні з іншими хромосомними аномаліями). В результаті порушення дозрівання і диференціації В-лімфоцитів і не дивлячись на їх підвищену кількість, вони стають дефектними і втрачають здатність синтезувати весь комплекс імуноглобулінів. Менше 5 % випадків ХЛЛ представлено Т-клітинною формою хвороби. У розгорнутій стадії хвороби з'являються і посилюються астеничні скарги, відбувається генералізоване ураження лімфовузлів з певною послідовністю: спочатку шийні, потім пахові, потім з'являються конгломерати лімфовузлів у середостінні, у черевній і пахових областях. Лімфатичні вузли еластично-тістуватої консистенції, частіше безболісні, не спаяні між собою і зі шкірою, не виразковані і не нагноєні. Іноді на початку хвороби можна виявити симптом Мікуліча - сухість слизової оболонки рота і очей, обумовлена лімфоїдною інфільтрацією привушних і слезових залоз. Збільшуються печінка і селезінка. Зміни в легенях виявляються частими банальними пневмоніями і специфічними змінами - лейкозною інфільтрацією. При дослідженні крові в розгорнутій стадії виявляється анемія, знижується кількість тромбоцитів, лейкоцитоз різко зростає, досягаючи в окремих випадках $150-200 \times 10^9/\text{л}$, а кількість лімфоцитів у лейкограмі досягає в легких випадках 80 %, а у важких 95-99 %.

Термінальна стадія виявляється погіршенням загального стану, зниженням маси тіла, наростанням анемії (не тільки внаслідок пригнічення еритропоезу, але й внаслідок виникнення у 20 % випадків аутоімунної гемолітичної анемії), появою геморагічного синдрому. Безпосередніми

причинами загибелі хворих ХЛЛ найчастіше стають інτερкурентна інфекція, виражена анемізація, крововиливи в життєво важливі органи та інтоксикація.

Основні клінічні форми ХЛЛ (за А. І. Воробйовим, 1985) представлені у таблиці 10.

Таблиця 10. Клінічні форми ХЛЛ

- Повільнопрогресуюча («доброякісна»)
- Швидкопрогресуюча
- Пухлинна
- Спленомегалічна
- Кістково мозкова
- Т-клітинний ХЛЛ
- Поліморфноцитарна форма ХЛЛ

Найчастіше зустрічається повільно-прогресуючий перебіг ХЛЛ, що характеризується тривалим перебігом, повільним наростанням кількості лейкоцитів і лімфоїдної метаплазм. Компенсований стан може зберігатися роками.

Захворюванням, спорідненим з ХЛЛ, є так званий волосатоклітинний лейкоз, характерними особливостями якого є спленомегалія, відсутність збільшення периферичних лімфовузлів, панцитопенія і поява в крові клітин з типовими морфологічними особливостями (так звані волосаті клітини діаметром 15-20 мкм з ексцентрично розташованим ядром і характерною пінявою цитоплазмою). Нерідко ця форма лейкомії може бути прийнята за апластичну анемію, гострий лейкоз або макроглобулінемію Вальденстрема. Хоча волосатоклітинний лейкоз зустрічається рідко (на його частку припадає лише 2 % усіх лейкозів), про нього слід пам'ятати, оскільки його лікування принципово відрізняється від лікування ХЛЛ.

Діагноз ХЛЛ нескладний, проте при алейкемічній формі можливі діагностичні труднощі, які легко вирішує стерильна пункція. Патогномонічним для ХЛЛ є збільшення відсотка лімфоцитів у кістковому мозку (більше 25 % «зрілих» лімфоцитів або понад 10 % гранулярних лімфоцитів). При важкому перебігу і в термінальній стадії хвороби лімфоїдна інфільтрація кісткового мозку стає майже тотальною (95-98 %).

Біопсія лімфатичного вузла рекомендується у всіх випадках, коли наявність збільшеного, доступного для дослідження лімфатичного вузла дозволяє виконати біопсію без додаткового ризику. При біохімічному дослідженні крові часто виявляється підвищення рівня а-мікроглобуліну, лактатдегідрогенази, сечової кислоти і гіпогаммаглобулінемія (у 30-50 % випадків). З метою уточнення ураження лімфовузлів і визначення стадії ХЛЛ застосовується УЗД лімфовузлів і органів черевної порожнини, рентгенографія органів грудної клітки, КТ зачеревного простору та інших частин тіла.

Для визначення прогнозу ХЛЛ застосовується класифікація Vinet (табл. 11), згідно з якою прогноз чітко корелює із стадією хвороби, проте темпи прогресування однієї стадії в іншу можуть бути найрізноманітніші.

Таблиця 11. Класифікація ХЛЛ

Стадія	Ураження органів*	Рівень гемоглобіну (г/л)**	Середній термін виживаності
A	Немає, 1 або 2 області	x 100	Більше 10 років
B	Ураження понад 3-х груп лімфовузлів	x 100	5 років
C	Не має значення	< 100	2 роки

* Кожна з нижчеперелічених анатомічних областей вважається як одна: лімфовузли діаметром більше 2 см на шиї, у пахвинних і пахвових областях, печінка і селезінка;

** Випадки вторинної анемії (залізодефіцитної, мегалобластної) повинні бути ідентифіковані і проліковані після встановлення стадії хвороби

Лікування

Лікування хворого на ХЛЛ є досить складним завданням. Доступні в даний час лікарські препарати і променева терапія не в змозі радикально знищити всі лейкозні клітини і тим самимвилікувати хворого. Ефективність цитостатиків далека від бажаної.

При повільнопрогресуючій формі ХЛЛ і дотриманні відповідного режиму призначення цитостатиків може не знадобитися тривалий час. У початковій стадії хвороби рекомендуються загальнотерапевтичні заходи: раціональний режим праці і відпочинку, повноцінне збалансоване харчування, збагачене вітамінами, ретельний догляд за порожниною рота, санація всіх осередків інфекції. Показання для призначення цитостатичної терапії представлені у табл. 12.

Основне значення у терапії мають антиметаболіти і моноклональні антитіла. Алкілюючі препарати реагують з нуклеофільними центрами білкових молекул, порушуючи синтез ДНК і у меншій мірі РНК, внаслідок чого порушується життєдіяльність клітин і блокується їх мітотичне ділення. Крім того, алкілюючі цитостатики легко взаємодіють з нуклеопротеїдами ядер кровотворних тканин, внаслідок чого пригнічується процес кровотворення. Найчастіше при ХЛЛ призначають хлорбутин (лейкеран) і циклофосфан.

Основні цитостатики, що використовуються в лікуванні ХЛЛ, представлені у таблиці 21.18.

Таблиця 12. Показання для призначення цитостатиків при ХЛЛ

- Динаміка накопичення лімфоцитів
- Пригнічення гемопоезу (анемія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія)
- Аутоімунна анемія і тромбоцитопенія, що погано піддаються корекції
- Збільшення лімфовузлів (понад 5 см в діаметрі)
- Наростання лімфоцитозу (більше 50 % за 6 місяців або подвоєння протягом року)
- Часті інфекції (внаслідок гіпогаммаглобулінемії)
- Трансформація у злоякісну форму лейкозу (пролімфоцитарний, гострий) або неходжкінську лімфому - синдром Ріхтера
- Зниження якості життя, наростання слабкості, больовий синдром і т.д.

Цитостатики, що використовуються в лікуванні ХЛЛ

Алкілюючі агенти:

- Хлорамбуцил¹
- Циклофосфамід¹²

Антиметаболіти:

- Пентостатин¹
- Флударабін¹²

Протипухлинні антибіотики антрациклінового ряду:

- Рубоміцин¹⁻²
- Адріаміцин^{1,2}
- Ідарубіцин¹²

Рослинні препарати:

- Вінкристин¹⁻²

Моноклональні антитіла:

- Мабкампат^{1,2}
- Мабтера¹²

Примітка: ¹ - перша лінія терапії; ² - друга лінія терапії

Хлорбутин (лейкеран, хлорамбуцил)

випускається в таблетках по 2 і 5 мг. Препарат приймають всередину у добовій дозі 0,1-0,2 мг/кг. Загальна доза на курс лікування коливається залежно від початкової кількості лейкоцитів і темпу їх зниження і складає від 80 до 700 мг.

Доза препарату знижується поступово, і його відміняють, досягнувши числа лімфоцитів у крові менше 20×10^9 /л. Підтримуюче лікування проводять протягом невизначено тривалого періоду, проте при тривалому прийомі підвищується ризик розвитку гострого мієлолейкозу.

До хлорбутину чутливі 50-79 % хворих на ХЛЛ.

Циклофосфамід випускається в таблетках по 5 мг і в ампулах, що містять по 0,2 г препарату. Вводиться в/в або в/м по 400 мг щодня або через день, курсова доза складає 8-14 г.

Глюкокортикоїди призначають за особливими показаннями, що представлені у табл. 21.19. Слід пам'ятати, що разом із численними відомими побічними ефектами, глюкокортикоїди різко знижують опірність до інфекцій, яка у хворих на ХЛЛ і так значно понижена.

Таблиця 21.19. Показання для призначення глюкокортикостероїдів при ХЛЛ

- ХЛЛ, ускладнений розвитком аутоімунної гемолітичної анемії і тромбоцитопенії
- Сублейкемічний варіант ХЛЛ, що перебігає із значним збільшенням лімфовузлів, печінки, селезінки, коли неможливо використовувати променевою або цитостатичну терапію або захворювання резистентне до цих методів лікування

* Проведення курсів полі хіміотерапії, що включають преднізолон.

Окрім медикаментозних методів лікування, часто застосовуються і спеціальні, такі як променева терапія, лімфоцитаферез і спленектомія.

Метою лімфоцитаферезу є зменшення маси пухлинних клітин. Він здійснюється на спеціальних сепараторах крові або методом переривчастого центрифугування. Основними показаннями до нього є гіперлейкоцитоз понад $100 \times 10^9/\text{л}$, панцитопенія, що перешкоджає проведенню цитостатичної терапії, а також розвиток резистентності до цитостатиків. Оскільки з клітинами, що видаляються при лімфоцитаферезі, втрачаються антитіла, його проведення супроводжується введенням гамма-глобуліну.

З метою лікування інфекційно-запальних ускладнень, які дуже часті у хворих ХЛЛ і нерідко бувають безпосередньою причиною смерті, призначають антибіотики широкого спектра дії.

Внутрішньом'язові ін'єкції гамма-глобуліну і лікування інтерфероном при ХЛЛ, як правило, неефективні.

При волосатоклітинному лейкозі основним методом лікування є введення аналогів нуклеозидів (2-CDA, кладритин, пентостатин). Окрім цього, майже у всіх хворих, на відміну від ХЛЛ, визначається ефект від лікування альфа-інтерфероном (інтроном) - по 3 мільйони ОД 3 рази на тиждень внутрішньом'язово протягом кількох місяців.

Матеріали контролю вихідного рівня знань, навичок та вмінь

Питання для контролю вихідного рівня знань, навичок та вмінь

1. Больной В. поступил в клинику с жалобами на выраженную слабость, повышение температуры до 39.2 C , боль в горле при глотании, геморрагические высыпания на коже туловища. При обследовании в анализе крови анемия, тромбоцитопения, бластные клетки-14%, СОЭ- 40 мм/ч. каное исследование не обходимо для уточнения диагноза

- A. стерильная пункция
- B. рентгенография костей черепа
- C. Развернутый анализ крови
- D. посев из миндалин
- E. коагулограмма

2. больной 68 лет, жалуется на общую слабость, боль в костях, мышечную слабость, боль при пальпации костей. В моче белок до 5.0 г/л , год назад перенес аденомектомию. На рентгенограмме черепа таза в костях большое количество мелких округлых участков деструкции диаметром от 0.8 до 2.5 см. какой диагноз наиболее вероятен

- A. остеолитические метастазы в скелет
- B. Миеломная болезнь
- C. Амилоидоз почек с нефротическим синдромом
- D. гиперпаратиреоидная остеодистрофия
- E. Хронический гломерулонефрит с нефротическим синдромом

3. больной С, 64 года, обследовался в поликлинике для направления на санаторно-курортного лечения. При обследовании выявлены увеличенные шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы, печень на 3 см ниже реберной дуги. Общий анализ крови: $\text{Eр}-3.7 \times 10^{12}$, $\text{Hb}-120 \text{ г/л}$, лейкоциты- 30×10^9 , е-2%, п-1%, с-33%, л-60%, м-4%, СОЭ-20 мм/ч. Ваша мысль о

- A. Рак печени
- B. Хронический миелолейкоз
- C. Хронический лимфолейкоз
- D. туберкулезный лимфаденит
- E. лимфогранулематоз

4. Мужчина 68 лет жалуется на утомляемость, потливость, увеличение шейных, подчелюстных и подмышечных лимфоузлов. В крови: лейкоц $35 \times 10^9/\text{л}$, из них лимфоцитов 60%, тельца Боткина –Гумпрехта, уровень гемоглобина и количество тромбоцитов в пределах нормы. В миелограмме 40% лимфоцитов. Какой диагноз наиболее вероятен?

- A. хронический лимфолейкоз

- В. Хронический миелолейкоз
- С. лимфогранулематоз
- Д. острый лейкоз
- Е. туберкулезный лимфаденит

5. Мужчина 32 лет отмечает общую слабость, лихорадку. Болеет свыше 2 месяцев, болезнь связывает с ангиной. Объективно: температура-38.9С, ЧДД-24/мин, пульс-110/мин, АД-100/65 мм рт.ст. Кожа бледная, геморрагические высыпания на конечностях, увеличенные подмышечные лимфоузлы. В крови: Нв- 70г/л, ер.-2.2*10¹²/л

Лейк-3,5*10⁹/л, бластные клетки- 32%, метамиелоциты-1% , е-1%, п-3%, с-35%, л-20%, м-8%, тромбоциты-35*10⁹/л, сое-47мм/ч .Какое заболевание наиболее достоверно способствовало формированию анемического синдрома у данного больного?

- А. Острый лейкоз
- В. хронический лимфолейкоз
- С. Апластическая анемия
- Д. хронический миелолейкоз
- Е. Тромбоцитопеническая пурпура

5. больной 57 лет, жалуется на боли в поясничной области, костях таза, повышение температуры до 38.0 С, потливость, похудение за последние месяцы. При обследовании в крови анемия, незначительная тромбоцитопения, сое-70 мм/ч. При рентгенологическом исследовании деструктивные изменения в костях черепа, в телах поясничных позвонков L3-L4. В анализах мочи протеинурия, осадок без патологии. Какой наиболее возможный диагноз?

- А. Миеломная болезнь
- В. Рак желудка
- С. Болезнь Бехтерева
- Д. Метастазы рака в кости
- Е. Хронический гломерулонефрит

7. мужчина 58 лет жалуется на появление опухолевидных образований на передней поверхности шеи и в паховой области, слабость, пальпируются мягкие ,безболезненные, подвижные шейные и паховые лимфоузлы до 2 см в диаметре. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, нижний полюс селезенки на уровне пупка. В крови ер-2.7*10¹²/л Нв-88г/л лейк-86*10⁹, п-1%, с-10%, л-85%,е-2%, б-0%, г-2%, сое-15 мм/ч. Укажите наиболее вероятный диагноз

- А. Хронический лимфолейкоз
- В. лейкоцитарная реакция лимфоцитарного типа
- С. острый лейкоз
- Д. хронический миелолейкоз
- Е. лимфогранулематоз

Тести II рівня

Задача № 1

У хворого на гострий мієлобластний лейкоз виявлено: збільшення печінки, селезінки, анемія, мієлобласти в периферичній крові. Вказати, яка принципова ознака відрізняє гострий мієлоїдний лейкоз від хронічного:

1. Анемія
2. Панцитопенія
3. Лейкемічний провал
4. Бластні клітини в периферичній крові
5. Тромбоцитопенія

Задача №2

При дослідженні хворого на хронічний мієлолейкоз встановлено наявність 4 типів плазій:

гіперплазію, анаплазію, метаплазію і гетероплазію. Вказати, які характерні зміни в периферичній крові спостерігаються тільки при хронічному мієлолейкозі:

1. Еритроцитоз
2. Лімфоцитоз
3. Еозинофільно-базофільна асоціація
4. Лейкемічний провал
5. Еозинопенія

Задача №3

При обстеженні хворого з хронічним мієлолейкозом у крові виявлено: еритроцити $3,1 \cdot 10^{12}/л$; Нв – 88 г/л; КП=0,85; лейкоцити – $93 \cdot 10^9/л$. Лейкоцитарна формула: базофіли – 4%, еозинофіли – 9%, мієлобласти – 1%, промієлоцити – 6%, мієлоцити – 12%, юні – 20%, паличкоядерні – 13%, сегментоядерні – 20%. лімфоцити – 10%, моноцити – 5%. Тромбоцити – $190 \cdot 10^9/л$. Які зміни з боку крові найвірогідніші для даного захворювання?

1. Збільшення відсотку базофілів та еозинофілів.
2. Зменшення відсотку паличкоядерних та сегментоядерних лейкоцитів.
3. Збільшення кількості лейкоцитів.
4. Поява у крові поодиноких мієлобластів, промієлоцитів та мієлоцитів.
5. Нейтрофільний зсув лейкоцитів ліворуч.

Задача №4

У хворої, що знаходилась на обстеженні у зв'язку з появою множинних крововиливів на шкірі, діагностовано хронічний лімфолейкоз. При дослідженні крові виявлено: еритроцити - $3,6 \cdot 10^{12}/л$; Нв - 100 г/л; КП=0,83 лейкоцити - $6,5 \cdot 10^9/л$. Лейкоцитарна формула: базофіли - 6%, еозинофіли - 0%, мієлоцити - 0%, юні - 0%, паличкоядерні - 1%, сегментоядерні - 18%, лімфобласти - 2%, пролімфоцити - 8%, лімфоцити - 69%, моноцити - 2%. Тромбоцити - $130 \cdot 10^9/л$. Які зміни в гемограмі найбільш вірогідні для даного захворювання?

1. Лімфоцитоз.
2. Значне збільшення відсотку лімфоцитів, поява поодиноких лімфобластів та пролімфоцитів.
3. Різке зменшення гранулоцитів.
4. Тромбоцитопенія.
5. Анемія

Задача №5

При вступу до лікарні у хворого в аналізі крові: кількість еритроцитів - $3,1 \cdot 10^{12}/л$, ретикулоцитів - 0,4%, Нв - 8 г/л, КП - 0,85; кількість лейкоцитів - $82 \cdot 10^9/л$. Тромбоцитів - $340 \cdot 10^9/л$. Лейкоцитарна формула: базофілів - 4%, еозинофілів - 9%, мієлобластів - 1%, промієлоцитів - 6%, мієлоцитів - 20%, нейтрофілів юних - 20%, паличкоядерних - 13%, сегментоядерних - 12%, лімфоцитів - 10%, моноцитів - 5%. Які гематологічні зміни є у даного хворого?

1. Мієлобластний лейкоз
2. Перніціозна анемія з нейтрофільним лейкоцитозом
3. Нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули ліворуч
4. Лейкемоїдна реакція мієлоїдного типу
5. Хронічний мієлолейкоз з метапластичною анемією

Задача №6

Чоловік 52 років скаржиться на підвищену стомлюваність, головний біль, кровоточивість ясен. Об'єктивно: шкіра червоно-ціанотична, селезінка збільшена. Аналіз крові: Нв-200 г/л, еритроцити- $6,4 \cdot 10^{12}/л$, КП- 0,95, лейкоцити- $10,5 \cdot 10^9/л$. Б-0%, Е-4%, П-7%, Ся-60%, Лимф.-25%,

Мон.-4%. Тромбоцити- $500 \cdot 10^9$ /л. ШОЕ-1 мм/год. Після обстеження діагностована еритремія. Який патологічний процес лежить в основі даного захворювання?

1. Запалення
2. Гіпоплазія
3. Пухлинний ріст
4. Гіпертрофія
5. Гіперплазія

Задача №7

Хворий В., 38 років. Протягом останнього року почав відмічати підвищену втомлюваність, загальну слабкість. Після дослідження крові направлений в стаціонар. Аналіз крові при поступленні: ер. - $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, Нв - 119 г/л, КП - 0,87, тромбоцити $160 \cdot 10^9$ /л, лейкоц. - $57 \cdot 10^9$ /л. Лейкоцитарна формула: Ся - 9%, лімфобластів - 7%, лімфоцитів - 81%, моноцитів - 3%. В мазку: нормохромія, велика кількість тілець Боткіна - Гумпрехта. Про яку патологію системи крові свідчать дані зміни?

1. Лімфобластний лейкоз
2. Хронічний лімфолейкоз
3. Гемолітична анемія
4. Залізодефіцитна анемія
5. Туберкульоз

Задача

№

8

Хворому на лейкоз зроблений аналіз крові. Що найвірогідніше вказує на наявність гострого мієлобластного лейкозу?

1. Наявність лейкоемічного провалу.
2. Лейкоцитоз.
3. Анемія.
4. Дегенерація лейкоцитів.
5. Поява в крові мієлобластів.

Задача

№

9

У хворого 42 років виявлені такі зміни в периферичній крові: Нв- 80 г/л, ер- $3,2 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцитів - $250 \cdot 10^9$ /л. Лейкоцитарна формула: базофілів - 5%, еозинофілів - 9%, мієлобластів - 3%, промієлоцитів - 8%, мієлоцитів - 11%, метамієлоцитів - 22%, паличкоядерних - 17%, сегментоядерних - 19%, лімфоцитів - 3%, моноцитів - 3%. Назвіть найбільш вірогідний діагноз.

1. Нейтрофільний лейкоцитоз.
2. Мієлобластний лейкоз.
3. Еритромієлоз.
4. Хронічний мієлолейкоз.
5. Еозинофільний лейкоцитоз.

Задача

№

10

У хворого 42 років при дослідженні периферичної крові виявлено: Нв- 80 г/л. еритроцитів - $3,0 \cdot 10^{12}$ /л лейкоцитів - $18 \cdot 10^9$ /л. Лейкоцитарна формула: базофілів - 4%, еозинофілів - 7%, мієлобластів - 3%, промієлоцитів - 8%; мієлоцитів - 11%, метамієлоцитів - 19%, паличкоядерних - 18%, сегментоядерних - 19%, лімфоцитів - 6%, моноцитів - 5%. Яка патологія крові найбільш вірогідна у хворого?

1. Еозинофільний лейкоцитоз
2. Нейтрофільний лейкоцитоз
3. Мієлобластний лейкоз

4. Еритромієлоз
5. Хронічний мієлолейкоз

Задача

№

11

У хворого при дослідженні периферичної крові виявлено: Ер.- $1,5 \cdot 10^{12}/л$; Нв-48г/л; КП-0,9; ретикулоцитів- немає; тромбоцитів-36 тис./мкл; виражені анізо- та пойкилоцитоз; лейкоцитів- $100 \cdot 10^9/л$; Б-0%; Э-0%; Мц-0%, Ю-0%, Пя-5%; Ся-15%, Л-0%, М-0%, Мієлоблістів-80%. Про яку патологію системи крові свідчать дані зміни?

1. Хронічний мієлоїдний лейкоз
2. Гострий мієлоїдний лейкоз
3. Недиференціюємий лейкоз
4. Хронічний моноцитарний лейкоз
5. Лейкемоїдна реакція

Задача №12

У хворої 56 років при дослідженні периферичної крові виявлено: Ер.- $3,6 \cdot 10^{12}/л$; Нв-90г/л; Кп-0,8; ретикулоцитів-1,5%; тромбоцитів-350 тис./мкл; анізо- та пойкилоцитоз; ШОЕ-22 мм/год, лейкоцитів- $31 \cdot 10^9/л$. Б-3%, Э-14%, мієлобластів - 5%, промієлоцитів-4%, мієлоцитів-3%, юних-8%, п/я-16%, Ся-41%, Л-6%, М-0. Назвіть найбільш вірогідний діагноз.

1. Гострий мієлоїдний лейкоз
2. Лейкемоїдна реакція
3. Недиференціюємий лейкоз
4. Хронічний мієлоїдний лейкоз
5. Хронічний моноцитарний лейкоз

Задача №13

У хворого при гематологічному дослідженні встановлено: Ер.- $3,2 \cdot 10^{12}/л$; Нв-90г/л; КП-0,9; ретикулоцитів-8%; тромбоцитів- $200 \cdot 10^9/л$; анізо- та пойкилоцитоз; лейкоцитів- $1000 \cdot 10^9/л$. Б-0, Э-0, Мц-0, Ю-0 -4%, Пя-2%, Ся-10%, л-0, м-0, лімфобластів-88%. Про яку патологію системи крові свідчать дані зміни?

1. Хронічний лімфолейкоз
2. Хронічний мієлолейкоз
3. Хронічний моноцитарний лейкоз
4. Лейкемоїдна реакція
5. Гострий лімфолейкоз

Задача №14

У хворого Б. при гематологічному дослідженні виявлено: Ер.- $2,9 \cdot 10^{12}/л$; Нв-90г/л; КП-1,0; лейкоцитів- $436 \cdot 10^9/л$. Б-0, Э-0, Мц-0, Ю-0, Пя-1, Ся-1%, л-93%, м-0, лімфобластів-5%. Тіні Боткіна-Гумпрехта. Назвіть найбільш вірогідний діагноз.

1. Хронічний лімфолейкоз
2. Хронічний мієлолейкоз
3. Хронічний моноцитарний лейкоз
4. Лейкемоїдна реакція
5. Гострий лімфолейкоз

Задача №15

У хворої 57 років при гематологічному дослідженні встановлено: Ер.- $2,5 \cdot 10^{12}/л$; Нв-66г/л; КП-0,8; ретикулоцитів-0,2%; тромбоцитів- $250 \cdot 10^9/л$; анізо- та пойкилоцитоз; ШОЕ-30мм/год. лейкоцитів- $20 \cdot 10^9/л$. Б-0, Э-2%, Мц-0, Ю-4%, Пя-8%, Ся-23%, Л-20%, М-43%, Монобластів-2%. Про яку патологію системи крові свідчать дані зміни?

1. Недиференціюємий лейкоз
2. Мононуклеоз
3. Гострий моноцитарний лейкоз
4. Хронічний моноцитарний лейкоз
5. Лейкемоїдна реакція

Задача №16

У хворого малюка при гематологічному дослідженні встановлено: Ер.- $1,8 \cdot 10^{12}/л$; Нв-42г/л; КП-0,9; ретикулоцитів-0; тромбоцитів- $80 \cdot 10^9/л$; лейкоцитів- $2,3 \cdot 10^9/л$; Б-0, Э-0, Мц-1%, Ю-1%, Пя-2%, Ся-17%,Л-7%, М-0, бластів-72%. Назвіть найбільш вірогідний діагноз.

1. Мієлобластний лейкоз
2. Хронічний мієлоїдний лейкоз
3. Недиференціюємий лейкоз
4. Лейкемоїдна реакція
5. Постгеморагічна анемія

Задача №17

У хворого при гематологічному обстеженні отримана наступна картина перифричної крові: Эр.- $3,6 \cdot 10^{12}/л$; Гемогл.-90 г/л; Рутикулоц. - 1,5%, Тромбоц. - $350 \cdot 10^9/л$. Виражений анізоцитоз, пойкилоцитоз. Одиничні нормоцити. Лейкоц - $31 \cdot 10^9/л$, Б - 3%, Э - 14%, Мц - 3%, Ю - 8%, Пя-16%, Ся-41%, Л-6%, М-0, Промієлоцити - 4%, Мієлобласти - 5%. Для якої форми патології крові характерна дана картина?

1. Перніціозної анемії
2. Мієлобластного лейкозу
3. Лімфобластного лейкозу
4. Хронічного мієлоїдного лейкозу
5. Гемолітичної анемії

Задача №18

Эр.- $11,8 \cdot 10^{12}/л$; Нв- 290 г/л; КП-0,75; ретикулоц.-3%; тромбоц.- $740 \cdot 10^9/л$; лейкоц.- $11,2 \cdot 10^9/л$. Б-2%, Э-6%, Мц-0, Ю-2%, П-8%, СЯ-72%, Л-10%, М-0. Виражений анізоцитоз, поліхромазія, одиничні нормоцити. ШОЭ- 1мм/год. Для якого виду патології характерні дані цього аналізу?

1. Перерозподільного еритроцитозу
2. Абсолютного еритроцитозу
3. Еритроцитопатії
4. Дійсної еритремії
5. Відносного еритроцитозу

Задача №19

Эр.- $4,1 \cdot 10^{12}/л$ Нв-123 г/л; КП.-0,9; тромбоц. - $210 \cdot 10^9/л$; лейкоц. - $51 \cdot 10^9/л$. Б-0,Э-1%, Мц-0,Ю-0, П-1%, С-24%, Л-70%, М-2%, лімфобласти-2%.Тіні Боткина-Гумпрехта. ШОЕ- 17 мм/год. Який вид патології крові представлений у даному аналізі?

1. Хронічний лімфоїдний лейкоз
2. Хронічний мієлоїдний лейкоз
3. Лімфоцитоз
4. Гострий лімфоїдний лейкоз
5. Лейкемоїдна реакція

Тема заняття: **Ведення пацієнта з поліцитемією.** Визначення та класифікація. Диференціальний діагноз істинних, симптоматичних та відносних поліцитемій. Принципи диференційованого лікування. Існуючі стандарти діагностики та лікування. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність.

Кількість навчальних годин: 6 години.

ТЕМА № 3 Ведення пацієнта з поліцитемією. Визначення та класифікація. Диференціальний діагноз істинних, симптоматичних та відносних поліцитемій. Принципи диференційованого лікування. Існуючі стандарти діагностики та лікування. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність.

I. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Хронічні мієлопроліферативні захворювання складають одну із найбільших груп неопластичних захворювань системи крові. Так, захворюваність тільки на істинну поліцитемію становить 2 на 100 тис. населення, захворюваність на хронічну мієлоїдну лейкемію 2-4 на 100 тис. населення, тощо. Даний проект присвячено розробці і впровадженню протоколів діагностики таких захворювань як справжня поліцитемія (СП), есенціальна тромбоцитемія (ЕТ), ідіопатичний мієлофіброз (ІМ), хронічна мієлоїдна лейкемія з bcr/abl перебудовою. Прогноз і успішність лікування для більшості хворих на неоплазії в значній мірі залежить від своєчасності і точності в постановці діагнозу. Сучасна діагностика даної групи мієлопроліферативних захворювань крові базується на використанні традиційних цитоморфологічних та цитохімічних методів. У подальшому використовують імунофенотипування та цитогенетичний аналіз. Останні методичні і теоретичні досягнення молекулярної гематології дають змогу значно поліпшити як діагностичний так і подальший терапевтичний ефект у даній категорії хворих. Використання молекулярно-біологічних підходів доповнить діагностичний арсенал і поліпшить якість життя хворих на дану патологію.

II. ЗМІСТ ТЕМИ ЗАНЯТТЯ

Справжня поліцитемія

Справжня поліцитемія (СП) (еритремія, хвороба Вакеза) — це хронічний гемобластоз, що походить із ушкодженої клітини — попередниці мієлопоєзу, здатної до необмеженого диференціювання по 4 паростках, переважно еритроїдному.

Епідеміологія. Захворювання діагностується у 0,5-1,5 випадків на 100 тис. населення. Хворіють, головним чином, особи, старші за 60 років, переважно чоловіки, проте зустрічаються випадки СП у молодих людей 25-30 років.

Патогенез. Клональна природа мієлоїдної проліферації при СП доведена дослідженням 5-6-ФД у хворих мулаток, гетерозіготних за цим ферментом (існують А- і В-типи ферменту). В еритроцитах, гранулоцитах та тромбоцитах виявлений лише один тип із цих ферментів, тоді як у фібробластах шкіри, кісткового мозку — обидва типи цього ферменту.

Специфічних цитогенетичних аномалій при І не виявлено. Зустрічаються спорадичні хромосомні аберації в мієлоїдних клітинах, але їх присутність не є негативною прогностичною ознакою.

Характерними патологоанатомічними змінами при СП є переповнення всіх органів і тканин кров'ю, тромби в судинах. У еритремічній стадії в кістковому мозку спостерігається тотальна гіперплазія трьох паростків із повним витісненням жиру, але можуть бути такі варіанти, як гіперплазія тільки еритроїдного та мегакаріоцитарного паростків, гіперплазія еритроїдного та гранулоцитарного паростків або гіперплазія переважно еритроцитарного паростка. Селезінка

переповнена кров'ю з вогнищами інфарктів різних строків давності, мають місце помірні чи значні ознаки мієлоїдної метаплазії із локалізацією в синусах.

В анемічній стадії захворювання спостерігається посилена мієлоїдна метаплазія селезінки, печінки та гепатоспленомегалія. Кістковий мозок здебільшого фіброзований, при цьому мієлоїдна тканина може бути як гіперплазована, так і редукована, зростає кількість морфологічно змінених судин. Відбувається неефективний еритропоез.

Тривалість життя еритроцитів і тромбоцитів скорочується пропорційно до збільшення селезінки.

Клінічна картина. Захворювання починається поступово, й першими ознаками його можуть бути почервоніння шкіри обличчя та рук, слабкість, важкість у голові, тривалі кровотечі з ясен після екстрації зубів.

Wasserman та Gilbert у 1966 р. поділили симптоми клінічного перебігу СП на три стадії.

Для I стадії характерна плетора. В аналізі крові — помірний еритроцитоз. При гістологічному дослідженні кісткового мозку виявляються ознаки панмієлозу, в окремих випадках картина трепану може бути нормальною. Ця початкова стадія малосимптомна, тому діагностувати СП у цей період складно. Проте тромботичні ускладнення в I стадії СП уже спостерігаються.

II А-стадія СП — це еритремічний, або період розгорнутих проявів захворювання з характерною метаплазією селезінки. Ця стадія може тривати 10-15 та більше років. У цей період захворювання хворих уже непокоїть слабкість, пітливість, свербіння шкіри після миття, прояви еритромелалгії (гострий біль та почервоніння кінчиків пальців). При об'єктивному обстеженні виявляється почервоніння з цианотичним відтінком шкіри, особливо обличчя та кінцівок, слизових оболонок, ін'єкція склер. Сплено- та гепатомегалія. Тромбо-геморагічні ускладнення виникають частіше, ніж на I стадії захворювання. В аналізі крові — еритроцитоз, вміст гемоглобіну перевищує норму, тромбоцитоз, лейкоцити в межах норми або дещо більше, в лейкограмі нейтрофіліоз зі збільшеним відсотком паличкоядерних клітин та базофілів. У кістковому мозку — тотальна трьохпаросткова гіперплазія зі значним мегакаріоцитозом. При гістологічному дослідженні кісткового мозку спостерігається повне витіснення жирового кісткового мозку гіперплазованою гемопоетичною тканиною з високим вмістом мегакаріоцитів. Фіброз майже у всіх випадках відсутній, можливий ретикуліновий та вогнищевий, колагеновий мієлофіброз.

II В-стадія характеризується тими ж клінічними симптомами, що й I стадія, але значно вираженішими. Ця стадія еритремічна, але вже з мієлоїдною метаплазією селезінки. Спостерігається виснаження хворого, втрата маси тіла, частішають тромботичні та геморагічні ускладнення. В периферичній крові виявляється підвищений вміст гемоглобіну (до 200-220 г/л), еритроцитоз, тромбоцитоз та лейкоцитоз до $15-20 \cdot 10^9$ /л зі зрушенням у формулі до мієлоцитів, з'являються поодинокі еритрокаріоцити. Вміст лужної фосфатази в нейтрофілах підвищений. При цитологічному дослідженні кісткового мозку, як і в II А-стадії, виявляється панмієлоз, але вже з перевагою гіперплазованого гранулоцитарного паростка. В трепанаті спостерігається ретикуліновий та вогнищевий колагеновий мієлофіброз.

III стадія СП — анемічна. У периферичній крові виявляється зниження кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну, тромбоците- та лейкопенія. У збільшених селезінці та печінці відбувається мієлоїдна метаплазія. У кістковому мозку виражений мієлофіброз, вогнищевий мієлопоез почасти збережений.

Діагноз СП встановлюється на підставі даних цитологічного та гістологічного дослідження кісткового мозку з урахуванням змін у периферичній крові та клінічного обстеження. Виявлення в периферичній крові понад 170 г/л гемоглобіну та еритроцитів $6,0 \cdot 10^9$ /л у чоловіків і 150 г/л гемоглобіну та еритроцитів $5,5 \cdot 10^9$ /л у жінок має бути поштовхом для подальшого обстеження пацієнта з метою диференціювання СП та симптоматичного еритроцитозу.

Стандартні критерії діагностики СП, запропоновані Polycythemia Vers Study Group (PVSG):

Категорія А.

А.1. Збільшення маси циркулюючих еритроцитів: для чоловіків — більше 36 мл/кг, для жінок — понад 32 мл/кг.

А.2. Нормальне насичення артеріальної крові киснем (більше 92%).

А. 3. Спленомегалія.

Категорія В.

В. 1. Лейкоцитоз понад $12 \cdot 10^9/\text{л}$ (за відсутності інфекції та інтоксикації).

В.2. Тромбоцитоз більше $400 \cdot 10^9/\text{л}$ (за відсутності кровотечі).

В.3. Підвищення вмісту лужної фосфатази нейтрофілів (за відсутності інфекції та інтоксикації).

В.4. Підвищення ненасиченої вітамін В₁₂-зв'язуючої здатності сироватки крові (понад 220 пг/мл).

Існування двох позитивних ознак категорії А та В або всіх трьох ознак категорії А підтверджує діагноз СП.

Диференційний діагноз слід проводити між СП та вторинними абсолютними еритроцитозами.

Вторинні еритроцитози можуть виникати при генералізованій тканинній гіпоксії — хронічні обструктивні захворювання легенів, вроджені "сині" пороки серця, артеріовенозні співв'язки, ожиріння.

— синдром Піквіка, надмірне паління (карбоксигемоглобінемія), гемоглобінопатії з підвищеним спорідненням до кисню, дефіцит 2,3-дифосфоглицерату в еритроцитах.

При пухлинах — гіпернефроїдний рак нирок, гемангіобластома мозочка, гепатома, міома матки, пухлини (або гіперплазії) коркового та мозкового шарів наднирників, аденома та киста гіпофізу, маскулінізуючі пухлини яєчників.

При локальній ішемії нирок — кисти нирок (солітарні, множинні), гідронефроз, стеноз ниркової артерії, відторгнення ниркового трансплантату.

Лікування СП включає механічне видалення надмірної кількості еритроцитів на перших стадіях захворювання. Подальший розвиток мієлоїдної метаплазії зумовлює необхідність використання цитостатичних засобів (мієлосан, гідроксисечовина).

Крововидалення — ефективний метод терапії, використовуючи котрий можна досягти нормалізації рівня гематокриту $< 0,45\%$.

За умови проведення надалі підтримуючої терапії кровопусканнями або препаратами а-2в-інтерферону — по 3 млн. МО підшкірно тричі на тиждень.

Крововидалення здійснюють на фоні застосування антикоагулянтів — гепарин 5 тис. од. підшкірно в передню черевну стінку. Обов'язковим є проведення гемодилуції сольовими розчинами або низькомолекулярними декстранами, котрі поліпшують мікроциркуляцію. Для попередження тромботичних ускладнень призначають дезагрегаційні засоби — трентал, курантил, тіклід, аспірин.

У другій А, В-стадії використовують цитостатичні препарати — мієлосан по 2-6 мг на добу протягом 4-6 тижнів. Короткі курси лікування зумовлені вираженим мієлосупресивним впливом препарату. Гідроксисечовина призначається по 1,0-1,5 г на добу. Особливо ефективний цей препарат при лікуванні хворих із гіпертромбоцитозом. При досягненні клініко-гематологічної компенсації (стабілізації кількості тромбоцитів) підтримуючу терапію доцільно проводити препаратами а-2в-інтерферону, застосування якого запобігає розвиненню мієлофіброзу.

У III стадії захворювання проводиться, в основному, симптоматична терапія.

Прогноз. Вчасне застосування адекватної терапії нині сприяє виживанню хворих до 10-20 років при достатньо високій якості життя.

Матеріали контролю вихідного рівня знань, навичок та вмінь
Питання для контролю вихідного рівня знань, навичок та вмінь

1. Дівчина 18 років скаржиться на слабкість, запаморочення, зниження апетиту, меноррагії. Об'єктивно: на шкірі верхніх кінцівок петехії різного кольору. У крові: Нв– 105 г/л, ер.- $3,2 \cdot 10^{12}$ /л, КП– 0,95, тромб.– $20 \cdot 10^9$ /л. Час зсідання крові за Лі-Уайтом– 5'; тривалість кровотечі за Дюком– 8', проби щипка та джгута (+). Який діагноз найбільш вірогідний?

- A.*** Тромбоцитопенічна пурпура
- B.** Гемофілія
- C.** Залізодефіцитна анемія
- D.** Геморагічний діатез
- E.** Хвороба Маркіафави-Мікелі

2. Хвора 22- років скаржиться на появу кровохаркання геморагічної висипки на шкірі, субфебральної температури тіла . Місяць назад була сильна носова кровотеча. Об'єктивно: шкіра бліда , в ділянці грудної клітки та нижніх кінцівок - геморагічні висипання. Біль в кістках при постукуванні. Позитивний симптом джгута . В крові: Нв – 80г/л; ер. - $3,2 \cdot 10^{12}$ /л ШЗЕ 12 мм/год. В кістковому мозку велика кількість мегакаріоцитів. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A*** ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
- B** мегалобластична анемія
- C** синдром ДВЗ
- D** залізодефіцитна анемія
- E** геморагічний васкуліт

3. Хвора 38- років скаржиться на слабкість, запаморочення, підвищення, т? тіла до 38? наявність синців на шкірі, кровоточивість слизових оболонок . Об'єктивно: шкіра бліда, петехії, крововиливи $P_s = 104$ за 1 хв., АТ – 95/65мм рт. ст. Тони серця приглушені, систолічний шум над верхівкою серця. В крові: Нв -90г/л, ер. $3,0 \cdot 10^9$ /л ШЗЕ=50мм за год,. Ретракція кров'яного згустка не відбулась. Тривалість кровотечі – 8 хв. Час рекальцифікації плазми крові-160 сек. Патогенетичною терапією в даному випадку слід вважати:

- A*** застосування глюкокортикоїдів
- B** переливання тромбоцитів
- C** інфузія еритроцитарної маси
- D** етамзилат
- E** карбазохром

4. Потерпілий, 42 років, зазнав дії рівномірного зовнішнього гамма-опромінення та інкорпорації йоду-131. Первинна реакція: нудота, багаторазова блювота - через 30 хв. дворазовий пронос на кінець другої доби. З четвертої доби загальний стан тимчасово покращився. Агранулоцитоз в периферичній крові розвинувся на 10 добу. З 11 доби відмічається тромбоцитопенія ($10-20 \times 10^9$ /л). Яка патогенетична (замісна) терапія є показаною в період розпалу ГПХ?

- A *** Переливання тромбоцитарної маси
- B** Переливання лейкоцитарної маси
- C** Переливання цельної крові
- D** Трансплантація HLA-ідентичного кісткового мозку
- E** Трансплантація гаплоідентичного кісткового мозку

5. Хвора 32 років страждає хронічною ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою.

Протягом двох тижнів скаржиться на запаморочення, різку слабкість, чорний колір калу. Стан важкий, шкіра бліда, на обличчі і кінцівках багато крапкових геморагій. Аналіз крові: E – $1,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ Hb – 50 г/л КП – 0,7 тромбоцити $2 \cdot 10^9/\text{л}$ Л – $3,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ШОЕ – 30 мм в год., анізоцитоз, пойкилоцитоз. Який характер анемії у хворої?

- A *Постгеморагічна.
- B гемолітична.
- C залізодефіцитна .
- D мегалобластна.
- E апластична.

6. У хворого 34 років з протезованим мітральним клапаном, що постійно приймав сінкумар, з'явився геморагічний синдром: носові кровотечі, числені крововиливи на шкірі, макрогематурія. В протромбіновому та аутокоагуляційних тестах майже повне незгортання крові. Які невідкладні заходи показані хворому?

- A. Переливання еритроцитарної маси
- B. Введення хлористого кальцію
- C.* Переливання свіжозамороженої плазми
- D. Введення преднізолону
- E. Переливання тромбоцитарної маси

7. Хворий О., 65 р., який спостерігався дерматологом з приводу настирливого свербіння шкіри. Останнім часом відчуває головний біль. Об'єктивно багрово-ціанотичний колір обличчя, АТ-170/100 мм.рт.ст, В аналізі крові E- $7,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb-220г/л, L- $7,8 \cdot 10^9/\text{л}$, T- $264,0 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ-1мм/год. Який метод лікування може бути призначений хворому:

- A.* Кровопускання
- B. Терапія лейкераном
- C.Рентгенотерапія селезінки
- D. Рентгенотерапія кісткового мозку
- E. Лікування гіпертензії діуретинами

8. 28-річна жінка звернулась до лікаря зі скаргами на геморагії поверхні тулуба та кінцівок, кровотечі з ясен. В аналізі крові: T- $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$, у кістковому мозку збільшена кількість мегакаріоцитів і відсутнє від шнування тромбоцитів. Проведене лікування глюкокортикоїдами дало позитивний ефект. Яке захворювання було діагностовано:

- A. геморагічний васкуліт
- B. Гемофілія
- C. Хвороба Рендю-Ослера
- D. ДВЗ-синдром
- E.* Ідіопатична тромбоцитрпенічна пурпура

9. Хвора П, 58 р., скаржиться на безпричинну появу смнців на шкірі, кровоточивість ясен, запаморочення. Об'єктивно: слизові оболонки та шкірні покриви бліді, з численними крововиливами різної давнини, лімфатичні вузли не збільшені, пульс 100/хв., АТ-100/70 мм.рт.ст. В аналізі крові: E- $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb-92г/л, КП-0,7, анізоцитоз, пойкилоцитоз. L-

10,0*10⁹/л, е-2%, п/я-12%, с/я -68%, л-11%, м-7%, ШОЄ-12мм/год. Який лабораторний показник з наведених доцільно визначити для уточнення діагнозу:

- А.** Осмотична резистентність еритроцитів
- В.** вміст ретикулоцитів
- С.** Час згортання крові
- Д.** *Вміст тромбоцитів
- Е.** Фібріноген

10. Хвора О., 62 р, підвишеного харчування, скаржиться на головний біль, запаморочення. Давлячі болі в області серця при помірному фізичному навантаженні. Об'єктивно: обличчя і долоні гіперемовані, акцент другого тону над аортою, АТ-170/100, печінка +3 см, селезінка +2 см, В аналізі крові: Е-6,3*10¹²/л, НЬ-186 г/л, L-11,2*10⁹/л, ШОЄ-1мм/год. На ЕКГ сплющення зубця Т у відведеннях V1-V4. Який попередній діагноз?

- А.** Хвороба Іцнка-Кушинга
- В.** Гіпертонічна хвороба II ступеня
- С.** *Еритремія
- Д.** Вторинний еритроцитом на тлш ожиріння
- Е.** Цироз печінки.

ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. В.Г. Передерій, СМ. Ткач. Основи внутрішньої медицини. Том 1./ Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 640 с.
2. К.М. Абдулкадырова . Гематология. Новейший справочник. – М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова,-2004. – 924с
3. Третьяк Н.М. Гематология: Навч. Посібник.- К.: Зовнішня торгівля, - 2005. – 240 с.
4. Госпітальна терапія/ Сердюк Н.М., Нейко Є.М., Вакалюк І.П. та ін.; За ред.. Є.М. Нейка. – К.: Здоров'я, 2003. – 1176 с.

Методичні рекомендації затверджені на засіданні кафедри внутрішніх хвороб 3 Запорізького державного медичного університету

“ ___ ” _____ ” 200__р.

Протокол №

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб №3,
к.мед.н., доцент Доценко С.Я.

Запорізький державний медичний університет

КАФЕДРА ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ №3

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА

Для ведення практичного заняття із студентами

Тема № 4

Учбова дисципліна	Внутрішні хвороби
Модуль №3	Сучасна практика внутрішньої медицини
Змістовий модуль №3	Ведення гематологічних хворих
Тема заняття	Ведення пацієнта з пурпурою. Визначення. Етіологія та патогенез, основні клінічні синдроми. Критерії діагнозу. Диференційний діагноз тромбоцитопенічної та нетромбоцитопенічної пурпури. Тактика ведення хворих, медикаментозне та немедикаментозне лікування. Існуючі стандарти лікування. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність.
курс	б
Факультет	медичний

Методичну розробку практичного заняття підготували:

завідувач кафедри внутрішніх хвороб №3, к.мед.н., доцент Доценко С.Я., к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб №3 Шеховцева Т.Г., к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб №3 Токаренко І.І.

Методична розробка практичного заняття для студентів VI курсу медичного факультету за темою «Ведення пацієнта з пурпурою». Визначення, основні причини, класифікація. . Принципи диференційованого лікування. Трансплантація кісткового мозку. Підтримуюча терапія. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність.»на основі програми з сучасної практики внутрішньої медицини, розробленої на кафедрі внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету зі спеціальності „Лікувальна справа” 7.110101 (на підставі рекомендацій Програми з сучасної практики внутрішньої медицини для студентів вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації складена для спеціальностей "Лікувальна справа" 7.110101 та "Педіатрія" 7.110104 напряму підготовки 1101 "Медицина" у відповідності з діючими нормативними документами. Згідно навчального плану підготовки лікарів за освітньо-кваліфікаційним рівнем «Спеціаліст» вивчення навчальної дисципліни «сучасна практика внутрішньої медицини» здійснюється на VI курсі (11-12 семестрах). Навчання за вищевказаними спеціальностями здійснюється впродовж 6 років, з них перші 5 років – за єдиним навчальним планом (загальнолікарська підготовка), а на 6 курсі має місце профілізація відповідно до напряму підготовки).

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ ДЛЯ СТУДЕНТІВ VI КУРСУ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Змістовий модуль 3: Ведення гематологічних хворих

Тема заняття : Ведення пацієнта з пурпурою.

Визначення. Етіологія та патогенез, основні клінічні синдроми. Критерії діагнозу. Диференційний діагноз тромбоцитопенічної та нетромбоцитопенічної пурпури. Тактика ведення хворих, медикаментозне та немедикаментозне лікування. Існуючі стандарти лікування. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність.

Кількість навчальних годин: 6 години.

Тема № 4 Ведення пацієнта з пурпурою.

Визначення. Етіологія та патогенез, основні клінічні синдроми. Критерії діагнозу. Диференційний діагноз тромбоцитопенічної та нетромбоцитопенічної пурпури. Тактика ведення хворих, медикаментозне та немедикаментозне лікування. Існуючі стандарти лікування. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність.

I. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Хронічні мієлопроліферативні захворювання складають одну із найбільших груп неопластичних захворювань системи крові. Так, захворюваність тільки на істинну поліцитемію становить 2 на 100 тис. населення, захворюваність на хронічну мієлоїдну лейкемію 2 -4 на 100 тис.населення, тощо. Даний проект присвячено розробці і впровадженню протоколів діагностики таких захворювань як справжня поліцитемія (СП), есенціальна тромбоцитемія (ЕТ), ідіопатичний мієлофіброз (ІМ), хронічна мієлоїдна лейкемія з bcr/abl перебудовою. Прогноз і успішність лікування для більшості хворих на неоплазії в значній мірі залежить від своєчасності і точності в постановці діагнозу. Сучасна діагностика даної групи мієлопроліферативних захворювань крові базується на використанні традиційних цитоморфологічних та цитохімічних методів. У подальшому використовують імунофенотипування та цитогенетичний аналіз. Останні методичні і теоретичні досягнення молекулярної гематології дають змогу значно поліпшити як діагностичний так і подальший терапевтичний ефект у даної категорії хворих. Використання

молекулярно-біологічних підходів доповнить діагностичний арсенал і поліпшить якість життя хворих на дану патологію.

Конкретні цілі:

Студенти повинні:

- Складати план обстеження хворих з гематологічними захворюваннями, обґрунтовувати застосування основних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення;
- Виявляти різні варіанти перебігу та ускладнення гематологічних захворювань;
- Проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз при основних гематологічних синдромах на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження.
- Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при гематологічних захворюваннях;
- Проводити диференційну діагностику між гематологічними захворюваннями.
- Призначати терапію, оцінювати її ефективність.
- Ознайомитись з методикою виконання стерильної пункції
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації

II. НАВЧАЛЬНА МЕТА ЗАНЯТТЯ

II. 1 Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

- з епідеміологічними дослідженнями гематологічних захворювань в Україні та в світі.

II. 2 Студент повинен знати (засвоїти)

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із гематологічними захворюваннями.
- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори гематологічних захворювань.
- Пояснювати основи методів гематологічних досліджень (загальний аналіз крові, стерильна пункція, трепанобіопсія, рентгенологічні дослідження, імунофенотипування та ін..)
- Виявляти різні варіанти перебігу та ускладнення гематологічних захворювань;
- Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при алергічних захворюваннях;

II. 3 Студент повинен вміти:

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із гематологічними захворюваннями.
- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори гематологічних захворювань.
- Пояснювати основи методів гематологічних досліджень (загальний аналіз крові, стерильна пункція, трепанобіопсія, рентгенологічні дослідження, імунофенотипування та ін..)
- Складати план обстеження хворих з гематологічними захворюваннями, обґрунтовувати призначення основних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення.
- Проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз при основних синдромах на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження.
- Проводити диференційну діагностику між гематологічними захворюваннями.

Перелік практичних навичок, якими студент має оволодіти:

- Опанувати навичками аналізувати дані гематологічних методів дослідження;
- Розпізнавати при мікроскопії мазка крові формені елементи гранулоцитарного ряду, лимфоцитарного, моноцитарного і еритроцитарного ряду.;
- Опанувати навичками надання медичної допомоги у хворих з гематологічною патологією
- Проводити курацію хворого з написанням історії хвороби.

III. МЕТА РОЗВИТКУ ОСОБИСТОСТІ (ВИХОВНА МЕТА)

- сформулювати уявлення про особливості функціонування кровотворної системи людини при гематологічних захворюваннях, враховуючи вплив екологічних, соціальних і біологічних факторів;

- на матеріалі теми розвивати почуття відповідальності за своєчасність виявлення гематологічних захворювань та правильність професійних дій, направлених на визначення гематологічного статусу людини.

- Сформувати вміння застосовувати знання з клінічної гематології у процесі подальшого навчання та професійній діяльності відповідно до принципів доказової медицини.

- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

IV. МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ІНТЕГРАЦІЯ

а) ґрунтується на вивченні студентами інших базових дисциплін (медичної біології, медичної та біологічної фізики, біоорганічної та біологічної хімії, гістології, цитології та ембріології, анатомії людини, патологічної морфології, фізіології та патофізіології, мікробіології, вірусології та імунології, а також основ внутрішньої медицини, педіатрії, загальної хірургії, інфекційних хвороб, акушерства та гінекології, фармакології) й інтегрується з цими дисциплінами;

б) закладає фундамент для засвоєння студентами знань з профільних клінічних професійно-практичних дисциплін.

в) формує вміння застосовувати знання з гематології у процесі подальшого навчання та професійній діяльності відповідно до принципів доказової медицини.

Міжпредметна інтеграція

Кафедри	Учбові завдання	
	Знати	Вміти
Фармакологія	Засоби етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії	Призначати ці засоби, враховуючи їх фармакокінетику і фармакодинаміку
Патологічна фізіологія	Механізми регуляції кровотворення. Механізми згортання крові.	Оцінювати стан норми та патології при кровотворенні та данні коагулограми.
Гістологія	Морфологічну характеристику клітин крові	Диференціювати клітини крові в мазках
Педіатрія	Основні клінічні ознаки генетично обумовлених вроджених гематологічних захворювань	Діагностувати ці синдроми та проводити диференціальну діагностику
Інфекційні хвороби	Основні клінічні ознаки супутньої інфекційної патології при захворюваннях крові	Діагностувати ці синдроми та проводити диференціальну діагностику
Хірургія	Основні клінічні ознаки хірургічних ускладнень при гематологічних захворюваннях	Діагностувати та проводити диференціальну діагностику хірургічні ускладнення та призначати адекватне хірургічне лікування
терапія	Основні клінічні ознаки та принципи лікування терапевтичної патології, що супроводжується гематологічними синдромами	Діагностувати та призначати адекватне лікування

V. ЗМІСТ ТЕМИ ЗАНЯТТЯ

ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ

Тромбоцитопенії є одними з найчастіших форм геморагічного діатезу. Цим терміном визначають стани, за яких кількість тромбоцитів нижча ніж $150 \cdot 10^9/\text{л}$.

КЛАСИФІКАЦІЯ. З практичної точки зору виділяють: первинну тром-боцитопенічну пурпуру (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура) та вторинні, симптоматичні, тромбоцитопенії.

Виділяють також спадкові та набуті форми тромбоцитопеній. Залежно від патогенезу тромбоцитопенії поділяють на (табл. 73):

- зумовлені порушенням продукції тромбоцитів;
- зумовлені посиленням руйнування тромбоцитів (найчастіше — імунні);
- зв'язані з порушенням розподілу тромбоцитів;
- змішані.

Необхідно звернути увагу на можливий зв'язок виникнення геморагічного діатезу з перенесеними інфекційними захворюваннями, прийманням медикаментів, профілактичними щепленнями, наявністю у хворого туберкульозу, дифузних захворювань сполучної тканини, лейкемії, захворювань печінки.

Основні форми тромбоцитопеній (Г.І. Козинець, В.О. Макаров, 1997)

1. У результаті зниження продукції клітин у кістковому мозку.

1.1. Спадкові: синдром Фанконі, синдром Віскотта —Олдріча, аномалія Мая —Хегліна, синдром Бернара —Сульє.

1.2. Набуті:

1.2.1. При пригніченні мегакаріоцитопоезу в кістковому мозку.

1.2.2. При апластичних і мегалобластних анеміях.

1.2.3. Після вірусної інфекції (HVB).

1.2.4. Унаслідок інтоксикації:

а) екзогенної: іонізуюче випромінювання, хімічні речовини (бензол, антибіотики — левоміцетин, стрептоміцин, інсектициди, алкоголь);

б) ендогенної: при уремії, печінковій недостатності, сепсисі, міліарному туберкульозі, токсоплазмозі тощо.

1.2.5. При пухлинних захворюваннях (метапластичних): гемобластозах, мієлодиспластичному синдромі, метастазах раку в кістковий мозок і (чи) при утилізації тромбоцитів.

2. Імунні.

2.1. Аутоімунні:

— первинні (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура);

— вторинні: при системному червоному вовчаку, хронічному гепатиті, хронічних лімфопроліферативних захворюваннях.

2.2. Ізоімунні — у новонароджених.

2.3. Гетероімунні:

— медикаментозні;

— вірусні;

— посттрансфузійні.

2.4. Трансімунні (неонатальні).

3. Унаслідок перерозподілу крові і гемодилуції:

— при спленоомегалії і гіперспленізмі (хронічні захворювання печінки, портальна гіпертензія).

4. Змішані

КЛІНІКА. Основними клінічними симптомами, які властиві тромбоцитопеніям, є виникнення петехій без будь-якої причини, невеликих синців та кровотеч зі слизових оболонок, дрібноточковий характер петехій. Колір геморагій змінюється (залежно від їхньої давності) від пурпурово-червоного до зеленуватого та жовтого. Частіше екхімози локалізуються на передній поверхні тулуба, верхніх та нижніх кінцівках, особливо в місцях можливого тертя та стискання одягом (на шиї біля комірця, у місцях стискання гумкою). Характерне утворення крововиливів у місцях ін'єкцій. Тромбоцитопенія характеризується кровоточивістю зі слизових оболонок, ясен, носовими кровотечами, у жінок — рясними та тривалими менструаціями. При різкій тромбоцитопенії можуть виникати ниркові кровотечі, крововиливи в склеру або в сітківку ока, у мозок або мозкові оболони. Часто кровотечі спостерігаються після екстракції зубів.

ДІАГНОСТИКА. Основним лабораторним показником даного захворювання є значне зниження кількості тромбоцитів (нижче ніж $100 \cdot 10^9/\text{л}$). Кровоточивість проявляється в основному при зменшенні кількості тромбоцитів нижче ніж $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Характерні морфологічні зміни тромбоцитів: пойкилоцитоз, переважання кров'яних пластинок дрібних або великих розмірів. Час кровотечі подовжується: за Дуке — до 15 хв і більше, спостерігається позитивний симптом джгута, час згортання крові в нормі, подовжується гепариновий час. Тест генерації тромбопластину Біггса —Дугласа порушений. Для диференціальної діагностики різних форм тромбоцитопеній істотно значення має дослідження кісткового мозку.

1. Тромбоцитопенії, обумовлені зниженням продукції клітин у кістковому мозку:

1.1. До спадкових порушень тромбоцитопоезу належить анемія Факконі, за якої геморагічний синдром маніфестується між 5-м та 8-м роком життя, що поєднується з панцитопенією, природженими вадами розвитку, особливо скелета та нирок.

Цю форму слід диференціювати з аномалією Мая — Хегліна, яка характеризується тріадою симптомів: тромбоцитопенією, гігантськими формами тромбоцитів та базофільними веретеноподібними включеннями в лейкоцитах (тільця Деле). Захворювання успадковується за аутосомно-домінантним типом. Геморагічний діатез при цьому слабо виражений, наявна схильність до виникнення гематом, а в жінок — до менорагій. Кількість тромбоцитів зазвичай знижена і коливається в межах $40 — 80 \cdot 10^9/\text{л}$. Час кровотечі може бути нормальним або незначно подовженим. Агрегація тромбоцитів з усіма агоністами в межах норми. Лікування полягає в трансфузії концентрату тромбоцитів у разі значних кровотеч.

Синдром Віскотта — Олдріча — це спадкове, імунодефіцитне захворювання, яке успадковується за рецесивним, пов'язаним з X-хромосоною, типом. Хворіють тільки хлопчики. Клінічні симптоми виявляють у перші місяці життя дитини. Для синдрому характерна тріада: тромбо-цитопенічний синдром, екзематозні висипання на шкірі та схильність до повторних інфекцій. Тип кровоточивості — мікроциркуляторний. Під час обстеження виявляють спленомегалію, можливе незначне збільшення лімфатичних вузлів. Прогноз несприятливий. Більшість дітей помирають у віці до 5 років від рецидивних гнійних інфекцій або крововиливів у життєво важливі органи. При цьому паралельно зі значним зниженням кількості тромбоцитів виявляють морфологічні (мікроформи), різні функціональні та біохімічні дефекти тромбоцитів. Кількість мегакаріоцитів у кістковому мозку в межах норми, спостерігається значне зниження сироваткових IgM, IgG при значному підвищенні рівня IgE. Лікування симптоматичне. У частини хворих ефективна трансплантація кісткового мозку.

1.2. До набутих тромбоцитопеній зі зниженою продукцією тромбоцитів належать тромбоцитопенії, зумовлені гіпо- та аплазією мегакаріо-цитарного апарату при апластичних анеміях, дією мієлосупресивних медикаментів та іонізуючого випромінювання, впливом хімічних речовин та медикаментів, які гальмують утворення тромбоцитів (тіазидні діуретики, хронічний алкоголізм), а також тромбоцитопенії, зумовлені вірусними інфекціями та витісненням кісткового мозку проліферативними процесами при гемобластозах. Помірна тромбоцитопенія спостерігається при V_{12} -дефіцитній та фолієводефіцитній анеміях, хронічній нирковій недостатності.

2. Серед тромбоцитопеній, зумовлених підвищенням руйнуванням тромбоцитів, переважають імунні форми.

За характером імунологічного конфлікту імунні тромбоцитопенії поділяють на 4 групи (Л.І. Ідельсон, 1985).

1. Ізоімунні (алоімунні) — неонатальна тромбоцитопенія. Розвивається при індивідуальній несумісності плода і матері за тромбе: тарними антигенами. Клінічно проявляється геморагічним синдромом мікроциркуляторного типу через декілька годин після народження ... тини (спостерігається у 0,08 % новонароджених).

2. Трансімунна (неонатальна) тромбоцитопенія. Розвивається у 50 — 70 % новонароджених, які народилися від матерів, що страждають н.: аутоімунну тромбоцитопенією, і обумовлена проникненням материнських аутоантитіл через плаценту. Симптоми кровоточивості бувають легкі:

і зникають самостійно.

3. Гетероімунні тромбоцитопенії. Виникають у разі зміни антигенної структури тромбоцитів під дією вірусів чи медикаментів і імуннокомп-лексного руйнування клітин.

4. Аутоімунні тромбоцитопенії — результат передчасного руйнування клітин, на поверхні яких фіксовані аутоантитіли а IgG, шляхом їх фагоцитозу макрофагами в селезінці і (чи) печінці.

Аутоімунні тромбоцитопенії поділяються на ідіопатичні, коли причину аутоагресії не вдається встановити, і вторинні, які є наслідком аутоімунних захворювань: системного червоного вовчачка, аутоімунного гепатиту.

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. Уперше ідіопатичну тром-боцитопенічну пурпуру описав у 1735 р. P. Werlhof у 10-річної дівчинки. Тепер під загальною назвою «ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура» об'єднують аутоімунні форми тромбоцитопенії, причину аутоагресії при яких встановити не вдається і які проявляються у вигляді геморагічного діатезу з ізольованим дефіцитом тромбоцитів та мікроциркуляторним типом кровоточивості.

ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ. У ряді випадків виникнення захворювання пов'язують з вірусами вітряної віспи, Епштейна—Барр, профілактичними щепленнями, імунотерапією БЦЖ. Руйнування тромбоцитів пояснюють імунологічною відповіддю організму, а не безпосередньою дією вірусу. Патогенетичні механізми зумовлені прискореним руйнуванням тромбоцитів аутоантитілами проти власних тромбоцитів. Вільні антитромбоцитарні антитіла, які містяться в сироватці крові, визначаються лише у 20 —30 % хворих на ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру. Вони належать переважно до класу IgG, рідко до IgM. Антитіла класу IgG проникають через плаценту і можуть зумовити тромбоцитопенію у частини новонароджених, матері яких хворіють на аутоімунну тромбоцитопенію. Навантажені антитілами тромбоцити фагоцитуються макрофагами, які містять рецептори до Fc-фрагмента імуноглобулінів. Основним місцем руйнування тромбоцитів є селезінка, рідше — печінка, інколи тільки печінка (при дуже високому рівні антитіл на тромбоцитах). Обговорюється важливість значення в індукції аутореактивних клонів В-клітин субпопуляції CD4⁺-клітин, які виробляють у-інтерферон.

Для з'ясування механізму елімінації тромбоцитів при даній патології запропоновано декілька гіпотез (Я. І. Виговська, 1999).

1. Тромбоцити містять рецептори до Fc-фрагмента імуноглобулінів, до якого можуть приєднуватись імунні комплекси, що утворилися при захворюванні.

2. Специфічні антивірусні чи антибактеріальні антитіла можуть перехресно реагувати з поверхневими структурами тромбоцитів.

3. Адсорбція антигену інфекційного збудника на поверхні тромбоцитів з наступним утворенням специфічних до оболонки тромбоцитів антитіл.

Класифікація. Виділяють гостру та хронічну форми ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

Клініка. На *гостру аутоімунну тромбоцитопенічну пурпуру* хворіють переважно діти віком 2 — 9 років. Захворювання характеризується раптовим початком та швидким видужанням (до 6 міс). Виникненню клінічних проявів нерідко передують вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів або травного тракту.

Клінічна картина характеризується появою на шкірі хворих ознак кровоточивості мікроциркуляторного типу у вигляді дрібноточкових петехій, невеликих синців, геморагічних висипань на слизовій оболонці ротової порожнини. Характерна кровоточивість слизових оболонок носа, ясен. Екхімози частіше локалізуються на передній поверхні тулуба, верхніх і нижніх кінцівок. Характерне утворення крововиливів великих розмірів у місцях ін'єкцій, виникнення геморагій у місцях стиснення шкіри комірцем сорочки, гумкою тощо. Лімфатичні вузли, печінка та селезінка при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі не збільшені.

Хронічна форма аутоімунних тромбоцитопеній (тривалістю понад 6 міс) частіше спостерігається у жінок віком від 20 до 40 років. Клінічні прояви розвиваються поступово, характерний хронічно-рецидивний або затяжний перебіг захворювання.

У жінок ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура проявляється рясними та тривалими менструаціями. Рідко спостерігаються крововиливи в склеру або сітківку, кровотечі з травного тракту, у жінок — крововиливи в яєчники (aroplexia ovarii), що клінічно симулює позаматкову вагітність. При важких формах захворювання можуть виникати ниркові кровотечі. Небезпечним ускладненням тромбоцитопенії є крововилив у мозок та субарахноїдальний простір, кровотечі після тонзилектомії.

Діагностика. У діагностиці ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури важливу роль відіграє відсутність зв'язку виникнення кровоточивості з будь-яким попереднім чи фоновим

захворюванням. Основною лабораторною ознакою є зниження кількості тромбоцитів (менше ніж $100 \cdot 10^9/\text{л}$), але кровоточивість розвивається найчастіше лише при кількості тромбоцитів менше ніж $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Вихід у периферійну кров молодих форм тромбоцитів проявляється переважанням у мазку тромбоцитів великих розмірів, малозернистих «голубих» тромбоцитів, пойкилоцитозом тромбоцитів. Час життя тромбоцитів скорочений, інколи до кількох годин (замість 7 — 10 днів у нормі), подовжується час кровотечі (понад 15 хв за Дуке замість 3 — 5 хв у нормі), манжетна проба Кончаловського — Румпеля — Леєде позитивна.

У багатьох випадках визначають збільшення рівня IgG на тромбоцитах. Час згортання крові не порушений, гепариновий час плазми крові подовжений. Порушений тест генерації тромбопластину (Біггса —Дугласа). Після масивної кровотечі розвивається гостра постгеморагічна анемія з нейтрофільним лейкоцитозом, а при частих повторних кровотечах — хронічна постгеморагічна анемія з характерними змінами у гемограмі. Наслідком руйнування тромбоцитів і підвищеного у зв'язку з цим тромбоцитопоезу в кістковому мозку є гіперплазія тромбоцитарного апарату, збільшення кількості молодих форм мегакаріоцитів з переважанням мегакаріобластів та промегакаріоцитів. Під час гістологічного дослідження видаленої селезінки виявляють збільшену кількість лімфатичних вузликів та реактивних центрів у білій пульпі, множинні плазматичні клітини на периферії дрібних судин у крайовій зоні, що свідчить про активний синтез імуноглобулінів. У макрофагах виявляють тромбоцити на різних стадіях руйнування.

У **ДИФЕРЕНЦІАЛЬНІЙ ДІАГНОСТИЦІ** ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури з тромбоцитопеніями при таких захворюваннях, як апластична анемія, гостра та хронічна форми лейкемії, метастази раку в кістковий мозок, найбільш інформативною є стерильна пункція та трепанобіопсія, а також мають значення особливості клініко-гематологічної картини перерахованих захворювань.

Імунні тромбоцитопенії диференціюють із вторинними аутоіммунними тромбоцитопеніями, які розвинулися на фоні системних захворювань сполучної тканини (системний червоний вовчак, системна склеродермія), аутоіммунних органоспецифічних захворювань (аутоіммунний тиреоїдит Хашімото, дифузний токсичний зоб).

Деякі медикаменти, такі як хінін, хінідин, сульфаніламідні препарати, саліцилати, барбітурати, стрептоміцин, препарати миш'яку, золота, можуть бути причиною виникнення імунної тромбоцитопенії. Окрім того, багато інших лікарських засобів здатні спричинювати тромбоцитопатію та тромбоцитопенію. Це, зокрема: р-адреноблокатори, новокаїн, антигістамінні засоби, аміназин, антибіотики, еуфілін, цитостатики, гепарин, етанол тощо. У встановленні діагнозу допомагає правильно зібраний анамнез.

ЛІКУВАННЯ. При вираженому геморагічному синдромі для лікування хворих на ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру використовують глюкокортикостероїдні гормони (середня початкова доза — 60 мг на добу). Ефективність глюкокортикостероїдів у дозі 1,5 — 2 мг/кг на добу упродовж 4 тиж становить від 10 до 30 % при хронічній формі захворювання. У хворих з гострою формою ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури кількість тромбоцитів неухильно зростає з досягненням повної ремісії. Якщо глюкокортикостероїди недостатньо ефективні, призначають делагіл (1 таблетка на добу) упродовж 2 міс під контролем кількості лейкоцитів і офтальмологічної картини. Використовують також імуномодулятори (тималін, Т-активін, спленін).

Якщо консервативна терапія неефективна в терміни від 4 до 6 міс від початку лікування, рекомендують спленектомію (у 80 % хворих — висока ефективність, а у 60 % — тривала ремісія). **СПЛЕНЕКТОМІЯ ПРОТИПОКАЗАНА** при першому епізоді ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (можливий клінічний ефект від глюкокортикостероїдів), у дітей (для гострої форми захворювання характерна спонтанна ремісія), у вагітних (ризик розвитку сепсису та інших ускладнень). При вагітності частота загострень знижується, пологи рекомендується вести під захистом стероїдних гормонів, особливо якщо жінка раніше ними лікувалася. Показники смертності після спленектомії становлять менше ніж 1 %.

Ще один напрямок терапії при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі — високі дози (400 мг/кг) імуноглобулінів для внутрішньовенного введення впродовж 5 днів. Лікувальна дія цих препаратів полягає в тому, що вони інактивують антитіла, зв'язують і виводять бактеріальні, вірусні та інші антигени.

Видаленню ЦК, аутоантитіл сприяють також аферентні методи лікування — плазмаферез.

На особливу увагу заслуговують питання трансфузійної терапії хворих на ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру. Необхідно враховувати, що алогенна трансфузія крові несприятливо впливає на імунітет реципієнта, крім того, у консервованій донорській крові через 1—2 доби гинуть тромбоцити і лейкоцити, а на 3-тю — 4-ту добу на 50 % знижується газотранспортна функція еритроцитів. Ін'єкції тромбоцитної маси не показані для більшості хворих на ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, оскільки можливе посилення імунізації та тромбоцитолізу. Тільки в разі зниження рівня гемоглобіну нижче ніж 60 г/л (гематокрит 18 — 25 %) або при масивній гострій крововтраті рекомендують переливання відмитих еритроцитів (не більше ніж 3 доби консервації) і корекцію ОЦК за допомогою кристалоїдних і колоїдних розчинів.

При критичних станах (гострий геморагічний синдром при зниженні кількості тромбоцитів нижче ніж $20 \cdot 10^9/\text{л}$) проводять трансфузію тромбоконцентрату, заготовленого від донора, сумісного з пацієнтом за системою АВ0, на фракціонаторі крові. З метою гемостазу призначають свіжозаморожену плазму, амінокапронову кислоту, інгібітори протеаз, дицинон. При носових кровотечах проводять нещільну тампонаду носа з використанням гемостатичної губки й андроксону.

Профілактика. Усі хворі на ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру повинні перебувати під диспансерним спостереженням лікаря-гематолога. Під час працевлаштування необхідно враховувати, що пацієнтам протипоказані робота і перебування в умовах охолодження (на вулиці) і перегрівання (у гарячих цехах), великі фізичні навантаження, заняття спортом, теплові процедури. Виключаються з уживання алкоголь, оцет, медикаменти (нестероїдні протизапальні засоби, вітамін В₆, карбеніцилін, аміназин, антикоагулянти, фібринолітичні засоби), що порушують агрегаційну функцію тромбоцитів. Корисним є включення в раціон земляних горіхів — арахісу, приймання всередину настоїв з листків кропиви, подорожника, деревію.

Перебіг, прогноз. У 80 — 90 % хворих зазвичай через 4 — 16 тиж настає спонтанне виліковування, в окремих випадках захворювання може тривати до 12 міс. Перебіг ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури хронічно рецидивний — періоди кровоточивості чергуються з періодами затихання геморагічного синдрому. Спонтанні ремісії спостерігаються в 10 % хворих дітей, серед дорослих — надзвичайно рідко. Смертність при важких формах ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, резистентних до терапії, сягає 2 — 5 %.

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ №3

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА

Для ведення практичного заняття із студентами

Тема № 5

Учбова дисципліна	Внутрішні хвороби
Модуль №3	Сучасна практика внутрішній медицини
Змістовий модуль №3	Ведення гематологічних хворих
Тема заняття	Ведення пацієнта з лімфоаденопатією
курс	6
Факультет	медичний

Методичну розробку практичного заняття підготували:

завідувач кафедри внутрішніх хвороб №3, к.мед.н., доцент Доценко С.Я., к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб №3 Шеховцева Т.Г., к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб №3 Токаренко І.І.

Методична розробка практичного заняття для студентів VI курсу медичного факультету за темою «Ведення пацієнта з лімфаденопатією». Визначення, основні причини, класифікація. Диференціальний діагноз лімфаденопатії». Принципи диференційованого лікування. Підтримуюча терапія. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність.»на основі програми з сучасної практики внутрішньої медицини, розробленої на кафедрі внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету зі спеціальності „Лікувальна справа” 7.110101 (на підставі рекомендацій Програми з сучасної практики внутрішньої медицини для студентів вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації складена для спеціальностей "Лікувальна справа" 7.110101 та "Педіатрія" 7.110104 напряму підготовки 1101 "Медицина" у відповідності з діючими нормативними документами. Згідно навчального плану підготовки лікарів за освітньо-кваліфікаційним рівнем «Спеціаліст» вивчення навчальної дисципліни «сучасна практика внутрішньої медицини» здійснюється на VI курсі (11-12 семестрах). Навчання за вищевказаними спеціальностями здійснюється впродовж 6 років, з них перші 5 років – за єдиним навчальним планом (загальнолікарська підготовка), а на 6 курсі має місце профілізація відповідно до напряму підготовки).

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ ДЛЯ СТУДЕНТІВ VI КУРСУ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Змістовий модуль 3: Ведення гематологічних хворих

Тема заняття: Ведення пацієнта з лімфаденопатією». Визначення, основні причини, класифікація. Диференціальний діагноз лімфаденопатії». Принципи диференційованого лікування. Підтримуюча терапія. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз.

Кількість навчальних годин: 6 години.

ТЕМА № 5 Ведення пацієнта з лімфаденопатією». Визначення, основні причини, класифікація. Диференціальний діагноз лімфаденопатії». Принципи диференційованого лікування. Підтримуюча терапія. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз.

Конкретні цілі:

Студенти повинні:

- Складати план обстеження хворих з гематологічними захворюваннями, обґрунтовувати застосування основних діагностичних методів, що застосовуються в гемаології, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення;
- Виявляти різні варіанти перебігу та ускладнення гематологічних захворювань;
- Проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз при основних гематологічних синдромах на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження.
- Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при гематологічних захворюваннях;
- Проводити диференційну діагностику між гематологічними захворюваннями.
- Призначати терапію, оцінювати її ефективність.
- Ознайомитись з методикою виконання стерильної пункції
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації

II. НАВЧАЛЬНА МЕТА ЗАНЯТТЯ

II. 1 Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

- з епідеміологічними дослідженнями гематологічних захворювань в Україні та в світі.

II. 2 Студент повинен знати (засвоїти)

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із гематологічними захворюваннями.
- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори гематологічних захворювань.
- Пояснювати основи методів гематологічних досліджень (загальний аналіз крові, стерильна пункція, трепанобіопсія, рентгенологічні дослідження, імунофенотипування та ін..)
- Виявляти різні варіанти перебігу та ускладнення гематологічних захворювань;
- Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при алергічних захворюваннях;

II. 3 Студент повинен вміти:

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із гематологічними захворюваннями.
- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори гематологічних захворювань.
- Пояснювати основи методів гематологічних досліджень (загальний аналіз крові, стерильна пункція, трепанобіопсія, рентгенологічні дослідження, імунофенотипування та ін..)
- Складати план обстеження хворих з гематологічними захворюваннями, обґрунтовувати призначення основних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення.
- Проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз при основних синдромах на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження.
- Проводити диференційну діагностику між гематологічними захворюваннями.

Перелік практичних навичок, якими студент має оволодіти:

- Опанувати навичками аналізувати дані гематологічних методів дослідження;
- Розпізнавати при мікроскопії мазка крові формені елементи гранулоцитарного ряду, лимфоцитарного, моноцитарного і еритроцитарного ряду.;
- Опанувати навичками надання медичної допомоги у хворих з гематологічною патологією
- Проводити курацію хворого з написанням історії хвороби.

III. МЕТА РОЗВИТКУ ОСОБИСТОСТІ (ВИХОВНА МЕТА)

- сформулювати уявлення про особливості функціонування кровотворної системи людини при гематологічних захворюваннях, враховуючи вплив екологічних, соціальних і біологічних факторів;
- на матеріалі теми розвивати почуття відповідальності за своєчасність виявлення гематологічних захворювань та правильність професійних дій, направлених на визначення гематологічного статусу людини.
- Сформулювати вміння застосовувати знання з клінічної гематології у процесі подальшого навчання та професійній діяльності відповідно до принципів доказової медицини.
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

IV. МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ІНТЕГРАЦІЯ

- а) ґрунтується на вивченні студентами інших базових дисциплін (медичної біології, медичної та біологічної фізики, біоорганічної та біологічної хімії, гістології, цитології та ембріології, анатомії людини, патологічної морфології, фізіології та патофізіології, мікробіології, вірусології та імунології, а також основ внутрішньої медицини, педіатрії, загальної хірургії, інфекційних хвороб, акушерства та гінекології, фармакології) й інтегрується з цими дисциплінами;

б) закладає фундамент для засвоєння студентами знань з профільних клінічних професійно-практичних дисциплін.

в) формує уміння застосовувати знання з гематології у процесі подальшого навчання та професійній діяльності відповідно до принципів доказової медицини.

Міжпредметна інтеграція

Кафедри	Учбові завдання	
	Знати	Вміти
Фармакологія	Засоби етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії	Призначати ці засоби, враховуючи їх фармакокінетику і фармакодинаміку
Патологічна фізіологія	Механізми регуляції кровотворення	Оцінювати стан норми та патології при кровотворенні
Гістологія	Морфологічну характеристику клітин крові	Диференціювати клітини крові в мазках
Педіатрія	Основні клінічні ознаки генетично обумовлених вроджених гематологічних захворювань	Діагностувати ці синдроми та проводити диференціальну діагностику
Інфекційні хвороби	Основні клінічні ознаки супутньої інфекційної патології при захворюваннях крові	Діагностувати ці синдроми та проводити диференціальну діагностику
Хірургія	Основні клінічні ознаки хірургічних ускладнень при гематологічних захворюваннях	Діагностувати та проводити диференціальну діагностику хірургічні ускладнення та призначати адекватне хірургічне лікування
терапія	Основні клінічні ознаки та принципи лікування терапевтичної патології, що супроводжується гематологічними синдромами	Діагностувати та призначати адекватне лікування

V. ЗМІСТ ТЕМИ ЗАНЯТТЯ

Лімфогранулематоз, хвороба Ходжкіна, лімфома Ходжкіна

Визначення. Лімфома Ходжкіна, лімфогранулематоз (ЛГМ) - пухлинне захворювання, первинно локалізоване в лімфоїдній тканині, субстратом якого є гігантські багатоядерні клітини Березовського-Штернберга (БШ).

Етіологія, патогенез. Згідно сучасних уявлень в походженні ЛГМ ведучу роль відіграють лімотропні віруси. Так, згідно однієї з гіпотез утворення клітин БШ – результат індукованого вірусом Епштейна-Бара злиття пухлинних Т-лімфоцитів або активування В-лімфоцитів. Дані фенотипування цих клітин підтверджують їх Т- і В-клітинне походження.

Більшість сучасних дослідників дотримується теорії про первинно вогнищеве виникнення ЛГМ. Початково вогнище ураження локалізується у тимусозалежній паракортикальній зоні одного, рідше декількох лімфовузлів. Пізніше процес розповсюджується на інші групи лімфовузлів по обидві сторони діафрагми, печінку, селезінку, кістковий мозок, кістки та ін. Прогресування процесу може супроводжуватися зміною гістологічних варіантів захворювання.

Класифікація. Гістологічна класифікація ЛГМ представлена в REAL-класифікації лімфоїдних новоутворень. В ній виділені три “класичних типи ЛГМ, до яких доданий варіант “багатий лімфоцитами” (як тимчасова форма) і варіант “лімфоїдної переваги”. Цей варіант відрізняється від “класичних” по ряду морфологічних, імунофенотипічних і клінічних ознак і на теперішній час виділяється як самостійна нозологічна форма.

В МКХ-10 кодуються наступні морфологічні варіанти ЛГМ (REAL-класифікація, 1994).

C81.1 нодулярний склероз

C81.2 змішано-клітинний

C81.3 лімфоїдне виснаження

C81.0 “багатий на лімфоцити” (тимчасова форма)

С81.7 невизначений варіант

Стадіювання процесу проводиться за класифікацією, яка була прийнята в Анн-Арборі (1974)

Приклад формулювання діагнозу:

Лімфогранулематоз, змішано-клітинний варіант, ІІБ стадія (з поразенням шийних, медіастинальних лімфовузлів).

Клініка. Захворювання може виникнути в будь-якому віці. До ранніх і постійних симптомів ЛГМ відноситься локальне збільшення лімфатичних вузлів, частіше шийних, потім – підпахвових і пахових. Характерним є злиття лімфовузлів у масивні конгломерати через перехід пухлинного процесу на капсулу. Своєрідний симптом ЛГМ – поява болю у лімфовузлах при вживанні алкоголю. В з'язку з генералізацією процесу лімфатичні вузли пальпуються у вигляді множинних утворень, різної величини і щільності. Друге по частоті місце за ураженням займає селезінка. При розповсюдженні процесу з лімфатичних вузлів на середостіння виникають зміни з боку легень і плеври. При генералізації ЛГМ поражаються шлунково-кишковий тракт, печінка, нирки з розвитком параамілоїдозу і ниркової недостатності тощо.

До симптомів захворювання, які визначаються при клінічному обстеженні відносяться:

- генералізований свербіж шкірних покривів;
- лихоманка;
- профузна нічна пітливість;
- втрата більше, ніж на 10% маси тіла за 6 місяців.

Діагностичні критерії:

1. Виявлення в біоптаті лімфовузла при гістологічному дослідженні клітин Березовського-Штернберга.

2. Характерні зміни в периферичній крові:

- нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом вліво;
- відносна або абсолютна лімфопенія (внаслідок ураження пухлинним процесом лімфоїдної тканини);
- еозинофілія, моноцитоз;
- пришвидшена ШОЕ.

3. В мієлограмі – мієлоїдна і мегакаріоцитарна гіперплазія. В ІV стадії при поразенні кісток можуть виявлятися поодинокі клітини Березовського-Штернберга.

Диференціальний діагноз. Злоякісні лімфоми, включаючи і ЛГМ, слід диференціювати від реактивних лімфаденопатій, що виникають при запальних процесах, інтоксикації, після вакцинації та ін.

Диференціальний діагноз найбільш складний з НЗЛ. Для НЗЛ нехарактерно злиття лімфовузлів в конгломерати. Генералізована лімфаденопатія, ураження кільця Вальдейера на початку захворювання рідко спостерігається при ЛГМ, більш часто при НЗЛ. Проявом ЛГМ в підлітковому і молодому віці може бути пухлина середостіння (зустрічається і при НЗЛ високого ступеня злоякісності).

Вирішальне значення в уточненні діагнозу має біопсія лімфатичних вузлів (знаходження клітин Березовського-Штернберга, зміни з боку крові: при лімфомі – лімфоцитоз в периферичній крові і в кістковому мозку. Експресія загального антигена лейкоцитів (CD45) при ЛГМ в більшості випадків відсутня, що дозволяє відрізнити його від НЗЛ при імунофенотипуванні.

Лікування. Для лікування ЛГМ застосовують 3 варіанти терапії: опромінення, ПХТ, комбіноване лікування (опромінення + ПХТ).

Сучасні рекомендації відповідно до стадіювання захворювання:

- стадія ІА, ІА – субтотальне опромінення лімфовузлів;
- стадія ІВ, ІІВ – комбінована терапія;
- стадія ІІІА – ПХТ;
- пухлина середостіння – комбінована терапія;
- стадія ІІІВ-ІІІІ – ПХТ.

Вибір хіміотерапії повинен бути індивідуалізований у відповідності до стадії і гістологічного варіанту захворювання. Найбільш часто використовують протоколи: МОРР

(мустарген, онковін (вінкрістин), прокарбазін, преднізолон), АБВД (адріаміцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин). Цикли повторюються через кожні 4 тижні. Режим хіміотерапії, розроблений в Стенфордському університеті "Stanford V" дозволяє досягнути повного видужання хворих. Протокол включає препарати: мустарген, адріаміцин, вінбластин, вінкрістин, етопозид, блеоміцин, преднізолон. Курс повторюється кожних 28 діб. Всього проводиться 3 курси. Лікування поєднується з багатопольним послідовним опроміненням на 12-ому тижні після завершення хіміотерапії.

Перебіг, ускладнення, прогноз. Структура і клітинний склад вогнищ ураження визначають прогноз при ЛГМ. При лімфоїдному переважаючому спостерігається повільно прогресуючий перебіг, змішано-клітинний варіант має виражену тенденцію до генералізації, для нодулярного склерозу характерним є часте втягнення в патологічний процес лімфатичних вузлів середостіння, легень і плеври. Цей гістологічний варіант частіше всього зустрічається у дітей, підлітків та осіб молодого віку.

До найбільш важливих прогностичних факторів відносять об'єм пухлини і стадію процесу. Наявність В-симптомів свідчить про прогресування захворювання. Великий об'єм пухлинної маси є несприятливою прогностичною ознакою.

При застосуванні сучасних методів терапії досягнути значні успіхи у лікуванні ЛГМ.

Високоєфективні схеми ПХТ ("Stanford" та ін.) дозволяють добитися повного видужання більшості хворих віком до 10 років та 95% у віці до 60 років. Частота повних ремісій складає 85% при всіх гістологічних варіантах ЛГМ, крім лімфоїдного виснаження, при якому вона дорівнює 50%.

Неходжкінські злоякісні лімфоми

Визначення. Терміном НЗЛ позначають гемобластози з лімфоїдних клітин поза кістковим мозком. При цьому пухлинний клон може мати як В – (80-85%), так і Т-клітинну природу (біля 15%). Діагностика пухлин цього типу базується на детальному вивченні гістологічних зрізів, цитологічних досліджень аспіратів і відбитків лімфовузлів, цитохімічних, цитогенетичних та імуноцитологічних ознак.

Неходжкінські злоякісні лімфоми надзвичайно гетерогенні за походженням, рівнем диференціювання та функціональними ознаками клітин, з яких складається субстрат пухлини. У дорослих здебільшого діагностують первинні пухлини різних груп лімфатичних вузлів.

Етіологія і патогенез. Підвищений ризик захворюваності спостерігається у дітей з природженим та набутим імунодефіцитом. Певне значення має антигенна стимуляція при багатьох хронічних інфекційних захворюваннях, які спричинюють дисфункцію імунорегуляторних механізмів. Існують дані про зв'язок персистенції вірусу Епштейн-Барр з лімфомою Беркітта, яка є ендемічним захворюванням серед дітей Африканського континенту, та з іншими типами лімфом. До чинників, що сприяють розвитку цих пухлин, належать іонізуюче випромінювання, вплив променевої та хіміотерапії (діоксин, цитостатики), аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак)

Класифікація. Основні нозологічні форми НЗЛ, які виникають з клітин-попередників В- і Т-лімфоцитів ЕК-клітин природних кілерів і лімфоцитів на етапах їх антигензалежного диференціювання в периферичних органах лімфопоезу можуть бути діагностовані на підставі доступних морфологічних методів. В свою чергу, ґрунтуючись на визначенні типу клітин, що складають пухлинний клон, встановлюється ступінь злоякісності (висока, низька, проміжна), прогнозується перебіг захворювання, проводиться підбір лікувальних програм.

Згідно REAL-класифікації розрізняють 10 форм НЗЛ В-клітинного та 10 форм Т-клітинного походження. Ці форми вирізняються по клітинній зрілості. Високодиференційовані лімфоцитарні лімфоми (лімфоми з малих лімфоцитів по класифікації REAL зберігають цитоморфологічні ознаки і імунофенотип, характерний для В-лімфоцитів. Лімфобластні лімфоми високого ступеня злоякісності з В- і Т-клітин мають мономорфний клітинний склад і відрізняються тільки за експресією антигенів, деяким цитохімічним і цитогенетичним ознакам. Діагностичну значимість при НЗЛ має характер росту, який

визначають гістологічно. За характером росту НЗЛ підрозділяються на два варіанти: - нодулярні (фолікулярні) і дифузні форми.

Для нодулярних лімфом характерно утворення псевдофолікулярних структур, які, на відміну від істинних фолікулів, розташовуються не тільки в корковому, але і в мозковому шарі лімфовузлів, мають великі розміри, нечіткі контури. Фолікулярний характер росту властивий в основному В-лімфоцитам із центрів-фолікулів (I-переважно з малих клітин, II – із суміші малих і крупних клітин, III- переважно з крупних клітин).

Дифузний тип росту з тотальним розростанням клітин, повним стиранням структур лімфовузла властивий всім видам НЗЛ.

Приклад формулювання діагнозу:

НЗЛ, фолікулярна, переважно з малих клітин з розщепленим ядром, низької ступені злоякісності, ІІІБ стадія.

НЗЛ, дифузна В-лімфобласна, високого ступеня злоякісності з лейкемізацією (ІVБ стадія).

Клінічна картина. НЗЛ може виникнути в будь-якому віці. Клінічна картина захворювання залежить від локалізації пухлинних вогнищ, характеру пухлинного росту (фолікулярний, дифузний), цитологічного варіанту. Найбільш часта первинна локалізація процесу – периферичні лімфатичні вузли (біля 60% хворих). Первинне ураження абдомінальних лімфовузлів спостерігається приблизно у 20%, медіастінальних – у 9%, екстранодулярна локалізація НЗЛ – у 8% пацієнтів. Клініко-гематологічна картина при різних морфологічних варіантах НЗЛ відрізняється деякими особливостями. Так, НЗЛ із клітин центрів фолікулів зустрічається переважно у дорослих людей і відноситься до найбільш частих форм пухлин лімфоцитарної тканини (до 40%). Характерно швидке розповсюдження процесу: вогнища виникають в селезінці, кістковому мозку (лейкемізація), екстранодулярно. Швидка генералізація з поразенням кісткового мозку (через 3-24 міс.) властива В-клітинним лімфомам з малих лімфоцитів (дифузні лімфоцитарні НЗЛ). Раннє екстранодулярне метастазування, втягнення в процес печінки, селезінки, кісткового мозку відмічається і при пролімфоцитарній лімфомі. Для цього варіанту характерно первинне поразення селезінки. Така локалізація зустрічається в 1-6,3% з усієї групи НЗЛ. Основна клінічна ознака – спленомегалія. Тривалий час захворювання перебігає безсимптомно. При генералізації перш за все поразяється кістковий мозок, у 76% хворих виникає лейкемізація. Із лімфатичних вузлів переважно втягуються у пухлинний процес абдомінальні при інтактності периферичних, що затруднює діагностику. При В-лімфобластній і імунобластній дифузних лімфомах відмічається прогресуючий перебіг, екстранодулярні локалізації (ураження кільця Вальдейера, шлунково-кишкового тракту) та ін.

Т-лімфобластні НЗЛ зустрічаються частіше у підлітків і молодих чоловіків. Основні клінічні прояви – пухлина в передньому середостінні, поразення тимуса, компресійні синдроми (верхньої порожнистої вени). НЗЛ з периферичних Т-лімфоцитів – грибовидний мікоз – характеризується первинним поразенням шкіри. При генералізації процесу і лейкемізації в крові з'являються клітини з "мозковидним" ядром – захворювання носить назву синдрому Сезарі. Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома – відносно рідкісне захворювання. Перебігає з генералізованою лімфаденопатією, лихоманкою, втратою ваги, шкірними проявами (вузли, бляшки), гіпергамаглобулінемія. Можлива трансформація в Т-клітинну лімфому високого ступеня злоякісності.

Діагностичні критерії.

1. Діагноз НЗЛ може бути поставлений тільки на підставі вивчення гістологічної структури лімфовузла або біоптата екстранодулярної тканини.

2. Уточнення морфології клітин пухлини можливо шляхом вивчення цитології аспіратів і відбитків лімфовузлів.

Загальне правило при біопсії полягає в тому, що для дослідження береться найбільший лімфовузол. Крім тих випадків, коли лімфовузол дуже великий і не може бути видалений з технічних причин, всі біопсії повинні бути ексцизійними (а не інцизійними). Для імунофенотипування, цитогенетичних досліджень та одержання "відбитку" лімфовузла – тканина не повинна фіксуватися.

Диференціальний діагноз.

1. Для диференціального діагнозу НЗЛ з лейкемізацією і В-ХЛЛ необхідно проведення імунофенотипування: зберігаючи цитоморфологічні ознаки В-лімфоцитів НЗЛ експресують пан-В-клітинні антигени: CD19, CD20, HLA-DR, однак не містить CD5 і рецепторів до еритроцитів миші.

2. Для відмінності клітин лімфоми від епітеліальних пухлин карциноми визначають CD45 і цитокератин.

3. Для варіантів НЗЛ характерні певні цитогенетичні маркери. Так, при фолікулярних лімфомах у 80% визначається перехресна транслокація між 14 і 18 хромосомами.

Лікування. При локалізованій формі (стадія I) призначається променева терапія, що дозволяє у 50% хворих одержати тривалу ремісію (10 і більше років).

Хіміотерапія. При НЗЛ низького ступеня злоякісності використовують хлорамбуцил (лейкеран) і циклофосфан. Відповідь на монотерапію спостерігають у 20-60% хворих. Для досягнення повної ремісії тривалість прийому препаратів складає 12-36 міс. Медіана виживання 4 роки. При проміжному і високому ступені злоякісності НЗЛ призначають схеми ПХТ: СVP (циклофосфан, вінкрістін, доксорубіцин, преднізолон), СНОР (циклофосфан, доксорубіцин, онковін (вінкрістін), преднізолон), променеви терапію.

Схема СНОР-“золотий стандарт” терапії НЗЛ. З 1996 року рекомендовані модифіковані схеми СНОР-СІОР (циклофосфан, ідарубіцин 10 мг/м², онковін, преднізолон). заміна адріаміцина ідарубіцином суттєво знижує кардіотоксичність схеми і оправдана при лікуванні хворих похилого віку. В даний час одержаний пероральний препарат ідарубіцину, його використання при НЗЛ доцільно як в монотерапії, так і при ПХТ.

Для проведення індуктивного і підтримуючого лікування хворим НЗЛ рекомендується також інтерферон -А у поєднанні з ХТ і як монотерапія. Тривалість лікування ІФ не менше 1 року: доза 3-5 МО/м² 3 рази на тиждень.

Перебіг, прогноз.

I. В'ялий, хронічний перебіг – (тривалість життя 5 років):

- лімфома з малих лімфоцитів (пролімфоцитарна);
- лімфома маргінальної зони селезінки;
- фолікулярна лімфома, екстранодулярна лімфома, асоційована зі слизовою оболонкою;
- грибовидний мікоз.

II. Агресивний перебіг (тривалість життя до 1 року):

- дифузна В-крупноклітинна лімфома;
- апластична крупноклітинна лімфома.

III. Високоагресивний (гострий) перебіг (тривалість менше 1 року):

- В-лімфобластна лімфома;
- Т-лімфобластна лімфома;
- лімфома Беркітта.

Медіана виживання для НЗЛ низького ступеня злоякісності складає 7 років, проміжної – 2,5 роки, високої – до 1 року

Несприятливі прогностичні фактори НЗЛ:

1. Втягнення в патологічний процес кісткового мозку - лейкемізація.
2. Наявність більше одного екстранодулярного вогнища.
3. Наявність інтоксикації.
4. Похилий вік.
5. Чоловіча стать.

ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. В.Г. Передерій, СМ. Ткач. Основи внутрішньої медицини. Том 1./ Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 640 с.
2. К.М. Абдулкадырова . Гематология. Новейший справочник. – М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова,-2004. – 924с
3. Третьак Н.М. Гематология: Навч. Посібник.- К.: Зовнішня торгівля, - 2005. – 240 с.
4. Госпітальна терапія/ Сердюк Н.М., Нейко Є.М., Вакалюк І.П. та ін.; За ред.. Є.М. Нейка. – К.: Здоров'я, 2003. – 1176 с.

Методичні рекомендації затверджені на засіданні кафедри внутрішніх хвороб 3
Запорізького державного медичного університету
“__” _____” 200__р. Протокол №

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб №3,
к.мед.н., доцент Доценко С.Я.

Запорізький державний медичний університет

КАФЕДРА ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ №3

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА

Для ведення практичного заняття із студентами

Тема № 6

Учбова дисципліна	Внутрішні хвороби
Модуль №3	Сучасна практика внутрішньої медицини
Змістовий модуль №4	Невідкладні стани в гематології
Тема заняття	<p>Курація хворого з тяжкою анемією. Існуючі стандарти діагностики та ведення хворих. Тактика ведення хворих в залежності від причини. Роль ендоскопічних, інструментальних та лабораторних методів дообстеження. Консервативне лікування, показання для гемо трансфузії. Подальше ведення хворих.</p> <p>Курація хворого з агранулоцитозом. Існуючі стандарти діагностики та ведення хворих. Тактика ведення хворих в залежності від причини. Роль інструментальних та лабораторних методів дообстеження. Консервативне лікування, показання для гемотрансфузії. Показання до трансплантації кісткового мозку. Подальше ведення хворих.</p> <p>Курація хворого з пурпурою. Курація хворого з гострим тромбозом. Існуючі стандарти діагностики та ведення хворих. Тактика ведення хворих в залежності від причини. Роль інструментальних та лабораторних методів дообстеження. Консервативне лікування, показання до тромболітичної терапії. Подальше ведення хворих.</p>
курс	6
Факультет	медичний

Методичну розробку практичного заняття підготували:

завідувач кафедри внутрішніх хвороб №3, к.мед.н., доцент Доценко С.Я., к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб №3 Шеховцева Т.Г., к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб №3 Медведчук Г.Я.

Методична розробка практичного заняття для студентів VI курсу медичного факультету за темою «Ведення пацієнта з анемією. Визначення, класифікація, критерії діагностики та диференціальної діагностики залізодефіцитної та В12-дефіцитної анемії. Основні причини дефіциту заліза. Диференціальний діагноз гемолітичної, гіпопластичної, постгеморагічної анемії. Механізми внутрішньосудинного та внутрішньоклітинного гемолізу. Складання плану обстеження, роль лабораторних методів обстеження при залізодефіцитній та В12-дефіцитній анеміях. Тактика ведення хворих, медикаментозне та немедикаментозне лікування. Показання для гемотрансфузії. Існуючі стандарти лікування. Первинна та вторинна профілактика. Прогноз та працездатність.» на основі програми з сучасної практики внутрішньої медицини, розробленої на кафедрі внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету зі спеціальності „Лікувальна справа” 7.110101 (на підставі рекомендацій Програми з сучасної практики внутрішньої медицини для студентів вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації складена для спеціальностей "Лікувальна справа" 7.110101 та "Педіатрія" 7.110104 напряму підготовки 1101 "Медицина" у відповідності з діючими нормативними документами. Згідно навчального плану підготовки лікарів за освітньо-кваліфікаційним рівнем «Спеціаліст» вивчення навчальної дисципліни «сучасна практика внутрішньої медицини» здійснюється на VI курсі (11-12 семестрах). Навчання за вищевказаними спеціальностями здійснюється впродовж 6 років, з них перші 5 років – за єдиним навчальним планом (загальнолікарська підготовка), а на 6 курсі має місце профілізація відповідно до напряму підготовки).

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ ДЛЯ СТУДЕНТІВ VI КУРСУ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Змістовий модуль 4: Невідкладні стани в гематології

Тема заняття: **Курація хворого з тяжкою анемією.**

Існуючі стандарти діагностики та ведення хворих. Тактика ведення хворих в залежності від причини. Роль ендоскопічних, інструментальних та лабораторних методів дообстеження. Консервативне лікування, показання для гемо трансфузії. Подальше ведення хворих.

Курація хворого з агранулоцитозом. Існуючі стандарти діагностики та ведення хворих. Тактика ведення хворих в залежності від причини. Роль інструментальних та лабораторних методів дообстеження. Консервативне лікування, показання для гемотрансфузії. Показання до трансплантації кісткового мозку. Подальше ведення хворих.

Курація хворого з пурпурою. Курація хворого з гострим тромбозом. Існуючі стандарти діагностики та ведення хворих. Тактика ведення хворих в залежності від причини. Роль інструментальних та лабораторних методів дообстеження. Консервативне лікування, показання до тромболітичної терапії. Подальше ведення хворих.

Кількість навчальних годин: 6 години.

ТЕМА №6 Курація хворого з тяжкою анемією.

Існуючі стандарти діагностики та ведення хворих. Тактика ведення хворих в залежності від причини. Роль ендоскопічних, інструментальних та лабораторних методів дообстеження. Консервативне лікування, показання для гемо трансфузії. Подальше ведення хворих.

Курація хворого з агранулоцитозом. Існуючі стандарти діагностики та ведення хворих. Тактика ведення хворих в залежності від причини. Роль інструментальних та лабораторних методів дообстеження. Консервативне лікування, показання для гемотрансфузії. Показання до трансплантації кісткового мозку. Подальше ведення хворих.

Курація хворого з пурпурою. Курація хворого з гострим тромбозом. Існуючі стандарти діагностики та ведення хворих. Тактика ведення хворих в залежності від причини. Роль інструментальних та лабораторних методів дообстеження. Консервативне лікування, показання до тромболітичної терапії. Подальше ведення хворих.

I. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Захворювання системи крові та органів кровотворення є одним з найважливіших розділів сучасної клінічної медицини. В останні роки спостерігається значне зростання захворюваності на лейкози, анемії, лімфогрануломатоз, мієломну хворобу у зв'язку із значними погіршенням екологічної ситуації, збільшенням кількості токсичних та алергізуючих речовин. Ці захворювання характеризуються швидким та прогресуючим перебігом. Хвороби системи крові виходять на одне з чільних місць серед усієї патології нашого регіону, і тому це вимагає ретельного вивчення цього розділу сучасної медицини

Конкретні цілі:

Студенти повинні:

- Складати план обстеження хворих з гематологічними захворюваннями, обґрунтовувати застосування основних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення;
- Виявляти різні варіанти перебігу та ускладнення гематологічних захворювань;
- Проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз при основних гематологічних синдромах на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження.
- Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при гематологічних захворюваннях;
- Проводити диференційну діагностику між гематологічними захворюваннями.
- Призначати терапію, оцінювати її ефективність.
- Ознайомитись з методикою виконання стеральної пункції
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації

II. НАВЧАЛЬНА МЕТА ЗАНЯТТЯ

II. 1 Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

- з епідеміологічними дослідженнями гематологічних захворювань в Україні та в світі.

II. 2 Студент повинен знати (засвоїти)

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із гематологічними захворюваннями.
- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори гематологічних захворювань.
- Пояснювати основи методів гематологічних досліджень (загальний аналіз крові, стеральна пункція, трепанобіопсія, рентгенологічні дослідження, імунофенотипування та ін..)
- Виявляти різні варіанти перебігу та ускладнення гематологічних захворювань;
- Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при алергічних захворюваннях;

II. 3 Студент повинен вміти:

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із гематологічними захворюваннями.
- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори гематологічних захворювань.
- Пояснювати основи методів гематологічних досліджень (загальний аналіз крові, стеральна пункція, трепанобіопсія, рентгенологічні дослідження, імунофенотипування та ін..)
- Складати план обстеження хворих з гематологічними захворюваннями, обґрунтовувати призначення основних діагностичних методів, що застосовуються в гематології, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення.
- Проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз при основних синдромах на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження.
- Проводити диференційну діагностику між гематологічними захворюваннями.

Перелік практичних навичок, якими студент має оволодіти:

- Опанувати навичками аналізувати дані гематологічних методів дослідження;
- Розпізнавати при мікроскопії мазка крові формені елементи гранулоцитарного ряду, лимфоцитарного, моноцитарного і еритроцитарного ряду.;
- Опанувати навичками надання медичної допомоги у хворих з гематологічною патологією
- Проводити курацію хворого з написанням історії хвороби.

III. МЕТА РОЗВИТКУ ОСОБИСТОСТІ (ВИХОВНА МЕТА)

- сформувати уявлення про особливості функціонування кровотворної системи людини при гематологічних захворюваннях, враховуючи вплив екологічних, соціальних і біологічних факторів;

- на матеріалі теми розвивати почуття відповідальності за своєчасність виявлення гематологічних захворювань та правильність професійних дій, направлених на визначення гематологічного статусу людини.

- Сформувати вміння застосовувати знання з клінічної гематології у процесі подальшого навчання та професійній діяльності відповідно до принципів доказової медицини.

- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

IV. МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ІНТЕГРАЦІЯ

а) ґрунтується на вивченні студентами інших базових дисциплін (медичної біології, медичної та біологічної фізики, біоорганічної та біологічної хімії, гістології, цитології та ембріології, анатомії людини, патологічної морфології, фізіології та патофізіології, мікробіології, вірусології та імунології, а також основ внутрішньої медицини, педіатрії, загальної хірургії, інфекційних хвороб, акушерства та гінекології, фармакології) й інтегрується з цими дисциплінами;

б) закладає фундамент для засвоєння студентами знань з профільних клінічних професійно-практичних дисциплін.

в) формує вміння застосовувати знання з гематології у процесі подальшого навчання та професійній діяльності відповідно до принципів доказової медицини.

Міжпредметна інтеграція

Кафедри	Учбові завдання	
	Знати	Вміти
Фармакологія	Засоби етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії	Призначати ці засоби, враховуючи їх фармакокінетику і фармакодинаміку
Патологічна фізіологія	Механізми регуляції кровотворення	Оцінювати стан норми та патології при кровотворенні
Гістологія	Морфологічну характеристику клітин крові	Диференціювати клітини крові в мазках
Педіатрія	Основні клінічні ознаки генетично обумовлених вроджених гематологічних захворювань	Діагностувати ці синдроми та проводити диференціальну діагностику
Інфекційні хвороби	Основні клінічні ознаки супутньої інфекційної патології при захворюваннях крові	Діагностувати ці синдроми та проводити диференціальну діагностику
Хірургія	Основні клінічні ознаки хірургічних ускладнень при гематологічних захворюваннях	Діагностувати та проводити диференціальну діагностику хірургічні ускладнення та призначати адекватне хірургічне лікування
терапія	Основні клінічні ознаки та принципи лікування терапевтичної патології, що супроводжується гематологічними	Діагностувати та призначати адекватне лікування

V. ЗМІСТ ТЕМИ ЗАНЯТТЯ

Курація хворого з тяжкою анемією.

Анемії-група клініко-гематологічних синдромів, загальною ознакою для яких є зменшення загальної кількості гемоглобіну в одиниці об'єму крові, частіше при одночасному зменшенні кількості еритроцитів (або загального об'єму еритроцитів).

Нижня межа норми гемоглобіну у чоловіків 130 г/л, у жінок - 115 г/л, дітей у віці 1-2 роки - 107 г/л, чоловіків старше 65 років - 115 г/л. Залежно від тяжкості, виділяють анемії легкі (гемоглобін більше 100 г/л), середньої тяжкості (гемоглобін 66-100 г/л) і важкі (гемоглобін менше 66 г/л).

Гостра післягеморагічна анемія - стан, що виникає внаслідок зовнішньої чи внутрішньої кровотечі і характеризується швидким зменшенням кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну в системі кровообігу.

Клінічна картина гострої постгеморагічної анемії складається із синдромів гострої судинної недостатності (шок, колапс, зомління), наростаючої гіпоксії та симптомів основного захворювання, що зумовило крововтрату. У хворих відзначаються "смертельна" блідість, загострення рис обличчя, холодний піт, запаморочення, втрата свідомості, нудота, блювання, корчі. Пульс ниткоподібний, прискорений, артеріальний тиск знижений, відзначається тахіпное. Слід пам'ятати, що вертикальне положення хворого погіршує його стан і навіть викликає втрату свідомості. Мінімальна кровотеча, при якій виникають клінічні прояви, складає 500-700 мл.

Діагностика гострої постгеморагічної анемії потребує врахування її фази, особливо під час прихованої кровотечі. Протягом першої доби розпізнання анемії утруднюється у зв'язку з надходженням у кровообіг депонованої крові і рефлекторного звуження судин, що зменшує площу мікроциркуляторного русла. Цей період позначається як рефлекторна фаза компенсації. Через 1-2 дні втрачена кров заміщується тканинною рідиною, відновлюється об'єм судинного русла, відбувається гемодилуція (розведення крові). Цей період відповідає гідремічній фазі компенсації і триває дві-три доби. Для неї характерне зниження в однаковій мірі гематокриту, кількості еритроцитів і гемоглобіну. Анемія є нормохромною нормоцитарною. Через 4-5 днів настає кістково-мозкова фаза компенсації: істотне збільшення кількості ретикулоцитів, лейкоцитів із зсувом вліво, до метамієлоцитів. У пунктаті кісткового мозку можна виявити збільшений до 30-40% вміст еритроїдних елементів із прискореним дозріванням нормоцитів. Співвідношення лейко/еритро стає рівним (1:1). Ці зміни є закономірним наслідком підвищення концентрації еритропоєтину в сироватці крові хворого після гострої крововтрати, що і спричиняє зростання проліферативної активності еритропоєтинчутливих клітин-попередників еритропоезу. Слід пам'ятати, що у хворих на гостру післягеморагічну анемію показник білірубину в плазмі крові є нормальним (за винятком масивних порожнинних крововиливів, при яких можна помітити іктеричність склер і шкірних покривів).

Тяжкість стану хворого залежить не тільки від величини, а й від швидкості крововтрати, локалізації кровотечі. Наприклад, при крововтраті за короткий час 1/4 об'єму циркулюючої крові (ОЦК) виникає шок, втрата 1/2 об'єму — несумісна з життям. Однак втрата 75% ОЦК протягом кількох днів може закінчитися для хворого сприятливо.

Приблизний об'єм втраченої крові можна визначити за допомогою індексу Альговера (відношення частоти пульсу до систолічного тиску), який в нормі менше 1:

Індекс	%, об'єм крововтрати (ОЦК)
0.8—1,0 і менше	10—500 мл
0.9—1,2	20—1000 мл
1,3-1,4	30—1500 мл
1,5 і більше	40—2000 мл

Лікування. Способи спину кровотечі залежать від локалізації, етіологічних чинників. Для місцевого спину кровотечі використовують гемостатичну губку, фібринову плівку з тромбіном, біоклей, 5% розчин епсилон-амінокапронової кислоти. Поповнення втраченого ОЦК і терапію гострої судинної недостатності здійснюють за допомогою комбінованого застосування

кровозамінників і донорської крові. Насамперед вводять сольові кристалоїдні розчини: ізотонічний (0,9%) розчин хлориду натрію, розчин Рінгера. Оскільки електролітні розчини швидко переходять із судинного русла в тканини, після їх введення об'єм плазми збільшується лише на 25% від загального об'єму введеного розчину. Наприклад, після введення 1000 мл розчину, об'єм плазми збільшиться на 250 мл, інтерстиціальної рідини — на 750 мл. У зв'язку з цим, при ліквідації крововтрати об'єм інфузії ізотонічних розчинів повинен у 3—4 рази перевищувати об'єм крововтрати.

Кристалоїдні розчини використовують як початковий і основний засіб при втраті 500—700 мл крові. При втраті 750—1000 мл крові крім кристалоїдів вводять колоїдні плазмозамінники, а при крововтраті більше 1 літра (20% ОЦК) — препарати крові та колоїдні розчини. При різкому зниженні артеріального тиску до кристалоїдних розчинів додають одноразово 1—2 мл 0,2% розчину норадреналіну, гідрокортизон або преднізолон. Переливання свіжої (до 3 днів зберігання) еритромаси застосовують при втраті крові більше 1,0—1,5 л (у дорослих) та показниках гемоглобіну менших за 80—70 г/л. Оптимальне співвідношення кристалоїдних і колоїдних розчинів (реополіглюкін, альбумін тощо) — 2:1. Після припинення кровотечі та стабілізації гемодинаміки проводять лікування як при залізодефіцитній анемії. При гострій післягеморагічній анемії протипоказані: вітамін В12, фолієва кислота та інші стимулятори кровотворення

Всі показання до переливання крові та її компонентів можна розділити на абсолютні і відносні. До абсолютних показань належать випадки, коли виконання гемотрансфузії обов'язково, а відмова від неї може призвести до різкого погіршення стану хворого або навіть смерті

- гостра крововтрата (більше 15% ОЦК),
- травматичний шок,
- важкі операції, що супроводжуються значними ушкодженнями тканин і кровотечею.

Всі інші показання до трансфузії, коли переливання крові відіграє лише допоміжну роль серед інших лікувальних заходів, є відносними.

- анемія,
- захворювання запального характеру з важкою інтоксикацією,
- продовжується кровотеча, порушення згортання,
- зниження імунного статусу організму,
- тривалі хронічні запальні процеси зі зниженням регенерації і реактивності,
- деякі отруєння.

Залізодефіцитні анемії (ЗДА) - анемічні і індромі, основним патогенетичним чинником виникнення при них є нестача в організмі заліза (сидеропенія, гіпосидероз).

Діагностика і диференціальний діагноз

Лабораторні ознаки ЗДА. Основною лабораторною ознакою, що дозволяє запідозрити залізодефіцитний характер анемії, є низький колірний показник, що відображає вміст гемоглобіну в еритроциті і є розрахунковою величиною. Оскільки при ЗДА порушений синтез гемоглобіну через нестачу «будівельного матеріалу», а продукція еритроцитів у кістковому мозку знижується небагато, то розрахований колірний показник завжди нижчий 0,85 і часто складає 0,7 і менше (усі ЗДА є гіпохромними!).

При використанні в лабораторній практиці сучасних аналізаторів існує можливість безпосереднього визначення середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (МСН; у нормі 27-35 пг) і середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (МСНС; норма 31-36 г/дл, тобто 31-36 г на 100 мл крові). Морфологічно при гіпохромних анеміях виявляють гіпохромні еритроцити, які переважають у мазку периферичної крові і характеризуються наявністю широкого прояснення в центрі еритроцита. Еритроцит при цьому нагадує бублик або кільце (анулоцит).

Крім того, у мазку крові хворих ЗДА часто зустрічаються мікроцити, в яких вміст гемоглобіну менший, ніж в еритроцитах звичайного розміру. У мазку периферичної крові разом з мікроцитозом визначаються анізоцитоз і пойкилоцитоз, тобто зустрічаються еритроцити неоднакової величини і різних форм, кількість сидероцитів (еритроцити з гранулами заліза, що виявляється при спеціальному забарвленні) різко понижена порівняно з нормою, аж до повної їх

відсутності. Вміст ретикулоцитів у крові, як правило, в межах норми, за винятком випадків вираженої крововтрати при відповідній патології (рясні носові і маткові кровотечі) або на тлі лікування препаратами заліза. Кількість лейкоцитів і тромбоцитів зазвичай не змінена. У деяких хворих може спостерігатися тромбоцитоз, який зникає після корекції ЗДА.

Морфологічне дослідження кісткового мозку для діагностики ЗДА малоінформативне і може мати значення лише при спеціальному забарвленні на залізо і підрахунку сидеробластів (еритроїдні клітини кісткового мозку з гранулами заліза), кількість яких у хворих ЗДА значно знижена.

Вміст заліза у сироватці крові, взятої до початку терапії препаратами заліза, знижений, часто значно (у нормі вміст заліза в сироватці у чоловіків і жінок складає відповідно 13-30 і 12-25 мкмоль/л). Разом з визначенням концентрації заліза у сироватці, діагностичне значення має оцінка загальної залізовв'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС), що відображає ступінь «голодування» сироватки і насичення трансферину залізом. Метод полягає в тому, що до сироватки обстежуваного додають явний надлишок заліза, частина якого зв'язується з білком, а інша, незв'язана, частина видаляється за допомогою абсорбції на йонообмінній смолі. Після цього визначають вміст заліза, зв'язаного з білком, і розраховують кількість заліза, яке може зв'язати 1 л сироватки. Цей показник і відображає ЗЗЗС (у нормі 30-85 мкмоль/л). Різниця між показниками ЗЗЗС і сироватковим залізом відображає латентну залізовв'язувальну здатність, а відношення заліза сироватки до ЗЗЗС, виражене у відсотках, відображає відсоток насичення трансферину залізом (норма 16-50 %). У хворих ЗДА визначаються підвищення ЗЗЗС, значне підвищення латентної залізовв'язувальної здатності і зменшення відсотка насичення трансферину.

Оскільки запаси заліза при ЗДА виснажені, визначається зниження вмісту в сироватці феритину - залізовмісного білка, рівень якого відображає разом з концентрацією гемосидерину величину запасів заліза в депо. Зниження рівня феритину в сироватці є найбільш чутливою і специфічною лабораторною ознакою дефіциту заліза і підтверджує залізодефіцитний характер анемічного синдрому. Вміст феритину в нормі складає в середньому 15-150 мкг/л (у менструюючих жінок показники нижчі, ніж у чоловіків).

Оцінка запасів заліза може бути проведена за допомогою визначення вмісту заліза в сечі після введення деяких комплексонів, що зв'язують залізо і виводять його із сечею. З цією метою використовується десфералова (десфероксамінова) проба. Після внутрішньовенного введення 500 мг десфералу в нормі виводиться від 0,8 до 1,2 мг заліза, тоді як у хворих ЗДА або за наявності прихованого дефіциту заліза кількість заліза, що виділяється з сечею, знижується до 0,2 мг і менше. У той же час при надмірному вмісті заліза в депо при деяких анеміях, при яких залізо не використовується еритроїдними клітинами, кількість заліза, що виділяється з сечею після введення десфералу, перевищує норму. Інший спосіб оцінки запасів заліза - забарвлення мазків крові і кісткового мозку на залізо і підрахунок кількості сидероцитів і сидеробластів. Число цих клітин при ЗДА значно понижене.

Диференціальна діагностика ЗДА

- Гіпохромні анемії, пов'язані з порушенням синтезу гема (при дії медикаментів (ізоніазид, ПАСК та ін.), алкогольною і хронічною свинцевою інтоксикацією)
- Таласемії, пов'язані з порушенням синтезу глобіну, з ознаками гемолізу (ретикулоцитоз підвищення непрямого білірубіну), високим вмістом заліза, гіпохромною анемією
- Анемії, пов'язані з хронічними запальними захворюваннями (при перерозподілі заліза у відсутність крововтрат)

Основні принципи лікування ЗДА

- Неможливість купірування ЗДА тільки дієтою, що містить підвищену кількість заліза
- Не слід проводити гемотрансфузії (якщо немає життєвих показань)
- Ефект досягається в першу чергу прийомом пероральних препаратів заліза
 - Якщо достовірно не встановлена причина ЗДА, не слід призначати пацієнтам вітаміни групи В і фолієву кислоту
 - Не можна припиняти лікування препаратами заліза після нормалізації вмісту гемоглобіну і еритроцитів (основне правило)

При встановленні причини ЗДА основні терапевтичні заходи повинні бути спрямовані на усунення виявленої причини (аглутенова дієта при целиакії, лікування ентеритів, оперативне лікування міоми матки, пухлини кишечника і т.д.). У ряді випадків захворювання, яке лежить в основі ЗДА, погано піддається радикальному лікуванню (геморагічні телеангіектазії, менорагії), у зв'язку з чим доводиться обмежуватися патогенетичною терапією.

Основою патогенетичної терапії ЗДА є застосування лікарських препаратів заліза всередину або парентерально. У переважній більшості випадків за відсутності спеціальних показань препарати заліза слід призначати всередину. Для відновлення рівня гемоглобіну у хворих ЗДА необхідно, щоб добова доза двовалентного заліза (всмоктується тільки воно)

складала 100— 300 мг з урахуванням виснажених запасів заліза (близько 1,5 г). Індивідуальні коливання визначаються швидкістю еритропоезу, ступенем виснаження запасів заліза і рядом інших чинників.

Перевагу віддають призначенню препаратів з вищим вмістом двовалентного заліза у зв'язку із зручністю прийому для хворих (1-2 рази на добу).

При адекватному призначенні препаратів заліза у достатній дозі на 7-10-й день після початку лікування спостерігається збільшення кількості ретикулоцитів порівняно з вихідною. Суб'єктивне поліпшення стану хворих зазвичай спостерігається вже через кілька днів. Приріст показників гемоглобіну спостерігається через 3-4 тижні від початку лікування, проте у ряді випадків терміни нормалізації вмісту гемоглобіну затягуються і можуть досягати 6-8 тижнів. Такі індивідуальні коливання можуть бути пов'язані з вираженістю ЗДА і ступенем виснаження запасів заліза, а також із тим, що причина ЗДА зберігається або усунена не повністю (хронічні крововтрати тощо).

Повна нормалізація вмісту гемоглобіну, еритроцитів, нейтрофілів відбувається приблизно через 5-6 тижнів. Одне з основних правил лікування препаратами заліза - це продовження їх приймання і після нормалізації вмісту гемоглобіну і еритроцитів. Нормалізація рівня гемоглобіну - це ще не нормалізація запасів заліза. Тому після повної нормалізації гемоглобіну для поповнення запасів заліза лікування необхідно продовжити ще протягом 2-3-4 місяців, правда, у зменшеному дозуванні (лікувальна доза знижується в 2-3 рази).

Лікування ЗДА за допомогою парентеральних препаратів заліза.

Показання для парентерального введення препаратів заліза

- Патологія ШКТ, що поєднується з порушеннями всмоктування (целиакія, ентерити, хронічний панкреатит та інші стани з синдромом мальабсорбції)
- Обширні резекції тонкої кишки
- Гастректомія
- Непереносимість перорального прийому препаратів заліза (диспепсичний і больовий синдром), особливо при виразковій хворобі
- Неспецифічний виразковий коліт
- Необхідність швидкого насичення організму залізом у разі майбутніх операцій (з приводу фіброми, геморою та ін.)

Для парентерального введення використовують наступні препарати заліза; ектофер (внутрішньом'язовий), фербітол (внутрішньом'язовий), ферум лек (внутрішньом'язово, внутрішньовенно), ферковен (внутрішньовенно). Не слід вводити за добу більше 100 мг заліза (вміст однієї ампули препаратів), оскільки ця доза вже дає повне насичення трансферину.

Гемо трансфузії у випадку ЗДА застосовують при низькому гемоглобіні- менше 50-40 г/л, а також при наявності серцевої недостатності.

Мегалобластна анемія - анемія, що роз- рації і дозрівання еритрокаріоцитів внаслідок вивається в результаті порушення проліфе- порушення синтезу ДНК і РНК, що супро- джується появою в кістковому мозку великої кількості їх попередників – мегалобластів

Клінічні прояви. Мегалобластні анемії найчастіше є В₁₂-дефіцитними. їх клінічні прояви складаються із циркуляторно-гіпоксичного синдрому, ознак ураження слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, симптомів фунікулярного мієлозу, психо-неврологічних розладів і характерних гематологічних ознак (таблиця 20.15).

Діагностика. При дослідженні крові визначається зниження гемоглобіну і еритроцитів, підвищення колірного показника вище 1,1; гіперсегментація ядер нейтрофілів. У ряду хворих виявляються лейкопенія і тромбоцитопенія. Анемія завжди гіперхромна і макроцитарна, рідко зустрічаються мегалобласти. Характерні анізоцитоз, пойкилоцитоз, у цитоплазмі еритроцитів - тільця Жоллі і кільця Кебота. Кількість ретикулоцитів значно понижена.

При стернальній пункції виявляється кардинальна ознака мегалобластної анемії- мегалобластна трансформація кісткового мозку. Стернальна пункція повинна проводитися до початку лікування вітаміном В₁₂, оскільки вже через 12 годин після одноразової ін'єкції характерні прояви мегалобластного типу кровотворення зменшуються, а через 24-28 годин можуть зовсім зникнути.

Ферокінетичні показники, особливо **рівень заліза сироватки**, часто підвищуються внаслідок гемолізу еритроцитів. З цієї ж причини підвищується вміст вільного білірубіну в сироватці крові.

У 90 % хворих виявляються антитіла до парієтальних клітин шлунка, атрофія слизової оболонки шлунка, гіпо- або ахлогідрія.

На I етапі обстеження хворого констатується наявність мегалобластної анемії, що досягається за допомогою клінічного аналізу крові. На користь мегалобластної анемії, крім зниження гемоглобіну і еритроцитів, свідчитимуть такі ознаки, як підвищення колірного показника вище 1,05-1,1 (гіперхромна анемія), великі розміри еритроцитів (макроцитарна анемія), мала кількість ретикулоцитів, тенденція до лейкопенії і тромбоцитопенії.

На II етапі обстеження проводиться визначення рівня вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти, стернальна пункція з дослідженням кісткового мозку. Виявлення мегалобластної трансформації кісткового мозку дозволяє верифікувати діагноз В₁₂- або фолієводефі-цитної анемії.

III етап - встановлення етіологічного чинника мегалобластної анемії, тобто проведення диференціального діагнозу з етіолог Тут враховуються дані анамнезу, проводяться дослідження калу на виявлення яєць глистів (головним чином, широкого стьожка, рентгенологічних та ендоскопічних досліджень шлунково-кишкового тракту і деякі спеціальні методи дослідження.

Лікування. Якщо встановлений конкретний чинник дефіциту вітаміну В₁₂ або іюлієвої кислоти, обов'язково проводиться етіотропне лікування - дегельмінтизація, хірургічне видалення пухлини шлунка, лікування захворювань кишечника і т.д.

Патогенетичне лікування полягає у призначенні парентерального введення вітаміну В₁₂ (ціанкобаламіну). Залежно від початкових показників червоної крові його призначають по 200-500-1000 мкг щодня до початку гематологічної ремісії, а потім дозу можна зменшити або вводити препарат через день, потім - 2 рази на тиждень до нормалізації рівня гемоглобіну. Першою ознакою ремісії є різке підвищення кількості ретикулоцитів (2-3 %) - так званий ретикулоцитарний криз, що визначається на 6-10-й день терапії. Надалі поступово нормалізується кількість еритроцитів і гемоглобіну, знижується величина колірного показника. Після досягнення нормалізації гемограми вітамін В₁₂ у підтримуючих дозах по 100-200 мкг призначають хворим 2-4 рази на місяць. Хворим анемією Аддісона - Бірмера після резекції шлунка вітамін В₁₂ слід вводити довічно.

При симптомах фунікулярного мієлозу дози вітаміну В₁₂ збільшуються до 800-1000 мкг щодня і зменшуються при зникненні не тільки гематологічних, але й неврологічних ознак захворювання.

Гемотрансфузії призначаються тільки при пре- або коматозному стані (гемоглобін менше 50-40г/л), при цьому переважно вводять відмиті еритроцити. У зв'язку з тим, що у частини хворих у патогенезі анемії беруть участь аутоімунні механізми, іноді доводиться призначати короткі курси лікування глюкокортикоїдами.

Лікування фолієвою кислотою в дозі 1-5 мг/добу всередину також проводиться до нормалізації гемоцитограми. Надалі для профілактики рецидивів призначається профілактичний прийом фолієвої кислоти, що становить 1/3 лікувальної дози.

Гемолітичні анемії - захворювання / ням тривалості циркуляції еритроцитів патологічні стани, пов'язані із зменшен- у кров'яному руслі внаслідок їх гемолізу або імунного фагоцитозу. Вони можуть бути гострими і хронічними, спадковими і набутими.

Клінічні прояви гемолітичної анемії. Клінічно ГА виявляються у вигляді гемолітичного синдрому, а іноді - у вигляді так званого гемолітичного кризу. Клінічні ознаки внутрішньоклітинного і внутрішньосудинного гемолізу представлені у табл. 20.18.

Гемолітичний криз - це масивний гемоліз еритроцитів у кров'яному руслі, що характеризується гострим погіршенням загального стану хворих, наростанням анемії, вимагає їх негайної госпіталізації і лікування.

Основними принципами лікування ГА є усунення причини, що викликала гемоліз, проведення патогенетичної (імуносупресивної), замісної (переливання консервованих еритроцитів), дезінтоксикаційної і симптоматичної терапії.

Діагностика АІГА завжди повинна передбачати виявлення першопричини, яка призвела до гемолізу. З цією метою ретельно збирається анамнез, проводиться комплексне обстеження. Обов'язковим є проведення проби Кумбса (прямої і непрямой).

За допомогою прямої проби Кумбса (еритроцити пацієнта з антитілами + антиглобулінова сироватка = аглютинація еритроцитів) виявляються антитіла (зазвичай Ig G) або комплемент (С3), фіксовані на поверхні еритроцитів. При непрямій пробі Кумбса (плазма пацієнта з антитілами + еритроцити барана + антиглобулінова сироватка = аглютинація еритроцитів) виявляються нефіксовані антитіла проти еритроцитів у плазмі крові.

Загальні діагностичні критерії гемолітичних анемії.

1. Жовтяниця з гіпербілірубінемією за рахунок непрямого білірубіну (не більше 75 мкмоль/л).
2. Гіперхолія калу (темне забарвлення), уробілінурія, гемоглобін – і гемосидеринурія (при внутрішньосудинному гемолізі).
3. Спленомегалія, гепатомегалія (за рахунок гемосидероза при внутрішньоклітинному геомлізі).
4. Анемія нормохромна, нормо- і макроцитарна (при аутоімунних гемолітичних анеміях, ферментопатіях та ін.).
5. Гіперретiculoцитоз (більше 5%).
6. Зниження осмотичної резистентності еритроцитів (при мікросфероцитозі).
7. Нормобластний тип кровотворення.
8. Позитивний результат антиглобулінового тесту (проби Кумбса): прямого (при аутоімунних гемолітичних анеміях з наявністю антитіл на поверхні еритроцитів) або непрямого (при наявності антитіл в сироватці).
9. Зниження тривалості життя еритроцитів (до 15-20 днів).

Лікування передбачає обов'язкове усунення першопричини імунного гемолізу і призначення глюкокортикостероїдів (преднізолон 2 мг/кг/добу) або антилімфоцитарного глобуліну. При резистентності до стероїдів рекомендується спленектомія, яка ефективна у 2/3 випадків, призначаються цитостатики (азатіоприн 1,5 мг/кг/добу).

У випадках важкої анемізації проводять трансфузію розморожених і відмитих (не менше 5 разів) еритроцитів. Переливання крові і еритромаси строком зберігання менше 7 днів протипоказане у зв'язку з можливістю активації комплементу.

Апластичні анемії (АА) - клініко-гематологічні синдроми депресії кровотворення, які виявляються панцитопенією в периферичній крові і заміщенням мієлоїдної тканини в кістковому мозку жировою.

Клінічні прояви і діагностика. Захворювання іноді починається гостро і бурхливо прогресує, але частіше початок поступовий. У клінічній картині можна виділити три синдроми: анемічний, геморагічний та інфекційно-токсичний (імунодефіцитний).

Анемічний синдром виявляється задишкою, тахікардією, систолічним шумом над серцем, блідістю шкірних покривів. Інфекційно-токсичний синдром розвивається внаслідок вираженої гранулоцитопенії. При цьому розвиваються лихоманка і вторинні інфекційні ускладнення - ангіни, пневмонії, отити, інфекції сечових шляхів. Внаслідок тромбоцитопенії розвивається геморагічний синдром - на шкірі виявляються петехії, екхімози, розвиваються маткові і носові кровотечі. При дослідженні крові визначається панцитопенія - виражені анемія, гранулоцитопенія і тромбоцитопенія, підвищення ШОЕ. Вирішальне значення у діагностиці має морфологічне (стернальна пункція) і гістологічне (трепанобіопсія) дослідження кісткового

мозку, при якому виявляється пригнічення всіх паростків кровотворення із заміщенням кровотворної тканини жировою, цитогенетичні дослідження.

Лікування. Лікування призначається залежно від форми анемії за тяжкістю. Основні напрямки в лікуванні АА спрямовані на відновлення кровотворення, запобігання геморагічних та інфекційних ускладнень. Застосовують імунодепресанти, Компонентну трансфузійну терапію (еритроцити, і тромбоконтрат), ростові гемопоетичні фактори.

Критерії ефективності лікування.

1. Клініко-гематологічні покращення: позитивні зміни гематологічних показників на протязі 2 і більше місяців.

2. Повна ремісія - стан при рівні гемоглобіну понад 100г/л , нейтрофілів - понад $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів - більше $100 \times 10^9/\text{л}$.

3. Відсутність ефекту - прогресування хвороби.

Основним ефективним і радикальним методом лікування хворих на АА на сьогоднішній день є трансплантація кісткового мозку (від НБА-сумісного донора).

Перебіг, ускладнення, прогноз. Вважають, що клінічні і гематологічні зміни при апластичних анеміях в більшості випадків є результатом одномоментного пошкодження кісткового мозку (між дією фактора і проявами захворювання проходить декілька тижнів). Перебіг захворювання залежить від кількості стовбурових клітин, що залишились, і їх проліферативного потенціалу.

Курація хворого з агранулоцитозом

Агранулоцитоз характеризується різким зменшенням або відсутністю в периферичній крові зернистих лейкоцитів. Поодинокі випадки цього захворювання були описані ще в 1907 році Тюрком, а в 1922 році Шульц дав йому детальну клініко-гематологічну характеристику і назву агранулоцитарної ангіни. Шульц вважав характерним для цієї хвороби наявність некротичних ангін або некротичних вогнищ на слизових оболонках, високу температуру і різке зменшення кількості лейкоцитів ($2-1$) Г/л з відносним лімфоцитозом – до 80-90% і різким зменшенням майже до зниження гранулоцитів.

Основні причини лейкопенії (нейтропенії) є наступні:

1. Інфекції:

- бактеріальні: тифи, паратифи, бруцельоз;
- вірусні: грип, інфекційний гепатит, кір, краснуха, СНІД;
- рикетсіозні: висипний тиф, везикулярний рикетсіоз;
- протозойні: малярія, кліщовий зворотній тиф.

2. Всі види генералізованих септичних станів: туберкульоз, септицемія, особливо у пацієнтів зі зниженою резистентністю.

3. Хімічні та фізичні агенти, що викликають гіпоплазію та аплазію кісткового мозку у всіх осіб при дії на нього у достатній (певній) дозі: іонізуюче випромінювання, бензин, нітросполуки, уретан; цитостатики – антиметаболіти (антагоністи фолієвої кислоти, аналоги пурину та піримідину), вінбластин, колхіцин.

4. Хімічні та фізичні агенти, що викликають лейкопенію в результаті підвищеної індивідуальної неперонисності: амідопірин, фенотіазини, сульфаніламід, антитиреоїдні препарати, транквілізатори, деякі антибіотики.

5. Деякі гематологічні стани та інші стани невідомої або невивченої етіології.

• лейкопенія може розвинути в результаті пониженої або неефективної продукції клітин (неефективний гемопоєз), наприклад при перніціозній анемії, апластичній анемії, хронічній гіпохромній анемії.

• пов'язані з підвищеною утилізацією, деструкцією або секвестрацією нейтрофілів: цироз печінки зі спленомегалією, системний червоний вівчак, синдром Фелті, синдром Банті, хвороба Гоше, гемодіаліз.

6. Кахексія та стан ослабленого організму (алкоголізм та ін.).

7. Анафілактичний шок та ранні реакції на чужерідний білок.

8. Деякі рідкісні спадкові, вроджені та сімейні захворювання (циклічна нейтропенія, хронічна гіпопластична нейтропенія, дитячий генетичний агранулоцитоз, первинна селезінкова нейтропенія).

Циркуючі нейтрофіли живуть у середньому 6-9 г., і система гемопоеза виробляє постійно близько 50 млн. цих клітин за 1 хв. для заміщення вибулих. Зниження продукції нейтрофілів після впливу токсичного чинника призводить до швидкого (протягом декількох днів) зменшення вмісту нейтрофілів у периферичній крові внаслідок короткої тривалості їх життя. Вираженість нейтропенії і відповідно ризик інфекції можуть бути різними. При оцінці ваги цього ускладнення користуються визначеними кількісними критеріями. Відповідно до класифікації ВООЗ виділяють 4 ступеня нейтропенії. Особливо небезпечною є нейтропенія IV ступеня, однак деякі дослідники особливо виділяють пацієнтів з числом нейтрофілів меншим за 100 в 1 мкл. Остання підгрупа хворих є найбільш вражаємою з погляду розвитку швидкоплинної грамнегативної інфекції.

Класифікація нейтропенії

Ступінь нейтропенії	Кількість нейтрофілів у 1 мкл крові
I	2000 - 1500
II	1500 - 1000
III	1000 - 500
IV	< 500

Імунний агранулоцитоз являє собою синдром ряду самостійних захворювань, при яких передчасна загибель гранулоцитів обумовлена появою антитіл. Аутоагресія може поширюватися на декілька ростків – і гранулоцитарний, і тромбоцитарний, і еритроцитарний.

Імунний агранулоцитоз може бути аутоімунним (при системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, хронічному лімфолейкозі тощо) або пов'язаним з утворенням антитіл до екзогенних антигенів – гаптенів. Імунний агранулоцитоз нерідко набуває циклічні рецидивуючі форми, особливо якщо його провокує інфекція (частіше аденовірусна).

Причиною гаптенового агранулоцитозу служить гіперчутливість до ряду медикаментів або інших гаптенів, тобто речовин, які здатні з'єднуватися в організмі з білком, ставати повними антигенами, що спричиняють утворення антитіл (лейкоаглютиніни, лейколізини), які реагують з антигеном на поверхні гранулоцитів.

Агранулоцитоз може виникати не тільки внаслідок утворення антитіл до гранулоцитів, але і під впливом циркулюючого імунного комплексу антитіла з гаптенем та білком за участю компліменту, оскільки на поверхні гранулоцитів є комплекс, що приєднує рецептори до Fc-фрагменту імуноглобуліну та C₃-компоненту компліменту. Це є імунокомплексний механізм розвитку агранулоцитозу. При аутоагресивних захворюваннях антигени в імунних комплексах можуть бути ендogenousними, наприклад, тканинні антигени або антигени клітин крові тощо.

Частіше всього виявляються гаптенами: діамокс, амідопірин, амодіахін, антипірін, ацетилсаліцилова кислота, барбітурати, ізоніазид (тубазид), мепробамат, фенацетин, фенацетамід, бутадіон, плазмохін, прокаїнамід, індометацин, левамизол, сульфаніламід, метицилін, триметаприм (бісептол), піриметамін, хлорохін, кінакрин, антидіабетичні сульфаніламідні препарати, інсектициди.

Клінічна картина агранулоцитозу.

При блискавичному агранулоцитозі початок раптовий та може бути відмічений пропасницею та високою лихоманкою. Спостерігається крайнє виснаження. Пацієнт звичайно блідий, проте слизові можуть зберігати звичайне забарвлення або бути ціанотичними. Інколи розвивається жовтяниця. Гангренозне виразкоутворення має місце на яснах, мигдаликах, м'якому піднебінні, губах, язиці, глотці, слизовій оболонці щік, дещо рідше – шкірі, носовій порожнині, піхві, матці, прямій кишці. Дно виразки брудно-жовте, сіре або зеленувато-чорне, в оточуючих тканинах спостерігається мінімальна запальна реакція. Наявна регіональна аденопатія, генералізована при цьому не спостерігається. Спленомегалія та остеомаліяція не характерні, печінка також збільшується рідко. Пульс швидкий та кволий. Смерть настає протягом декількох днів. За невеликим виключенням, тривалість захворювання до летального висхіду складає 3-9 днів.

Ангіна виникає в перші 12-24 години після появи інших симптомів. Часто зустрічаються головний біль, пропасниця, крім того можуть проявлятися нудота, диспное, порушення свідомості та біль в різних ділянках тіла. Дерматити або висипка спостерігається приблизно у 10% хворих.

Послідовність клінічних проявів лікарського агранулоцитозу можна розділити на 3 періоди:

1. Нездужання, підвищення температури і, можливо, пропасниця; продромальні симптоми часто забуваються пацієнтом.
2. Період відсутності симптомів, за виключенням стомлюваності та виснаження; в цей період число лейкоцитів падає, гранулоцити зникають.
3. Фінальна і часто фатальна стадія, коли стійкість організму внаслідок агранулоцитозу знижена; в незахищених тканинах виникає інфекційний процес.

У інших пацієнтів перебіг захворювання менш швидкий та блискавичний.

В крові при типовому агранулоцитозі найбільш явним проявом є дефіцит гранулоцитів, проте, кількість інших видів лейкоцитів зазвичай також зменшується. У пацієнтів з блискавичними формами число лейкоцитів звичайно нижче $2,0 \times 10^9/\text{л}$, а часто і нижче $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Описані випадки зниження концентрації лейкоцитів до $0,05 \times 10^9/\text{л}$. Гранулоцити можуть бути зовсім відсутніми або складати 1-2%.

Більшість клітин у хворого – це лімфоцити. В деяких випадках може знижуватися відносна і навіть абсолютна кількість моноцитів.

При хронічних нейтропеніях з повільним перебігом число лейкоцитів може не падати нижче $2,0 \times 10^9/\text{л}$, а гранулоцитопенія є менш вираженою.

В типових випадках у пацієнтів немає анемії або тромбоцитопенії, час кровотечі та згортання нормальний. У деяких хворих спостерігається анемія легкого або помірного ступеня важкості, але не завжди можна бути впевненим у її відсутності до даного захворювання. Морфологія еритроцитів та кількість ретикулоцитів залишаються нормальними. ШЗЕ підвищується.

В класичних випадках при дослідженні кісткового мозку виявляється нормальний еритропоез і нормальний вміст мегакаріоцитів. Картина кісткового мозку в цілому може виглядати як помірна гіпоплазія або гіперплазія. Характерною особливістю часто є відсутність гранулоцитів: поліморфноядерних клітин, метаміелоцитів, міелоцитів.

В сечі можуть виявлятися сліди альбуміну, в іншому показники залишаються в нормі.

Посів крові часто дає позитивний результат. Крім того, широкий ряд мікроорганізмів може висіватися з матеріалу, отриманого зі слизової порожнини роту та глотки.

Діагноз агранулоцитозу має бути встановленим на ранніх стадіях, до розвитку септицемії. Проте, симптоми так нагадують прояви багатьох інших захворювань, що своєчасне виявлення нейтропенії та агранулоцитозу маловірогідне, якщо тільки лікар не проявить максимум уваги в цьому відношенні, або якщо він не оцінить кількість лейкоцитів кожен раз, коли стикається з незрозумілою стомлюваністю, виснаженням або з розвитком гострої інфекції. Крім того, при призначенні ліків, ускладненням яких може бути агранулоцитоз, лікар повинен насторожено відноситися до можливості розвитку цього синдрому.

Локальні симптоми в ротовій порожнині не завжди можуть бути присутніми у пацієнтів з агранулоцитозом. Якщо ж вони є, і дослідження крові було проведено, то можна виключити можливість різних типів фарингітів та інших інфекційних процесів в порожнині роту та глотки, оскільки звичайно вони супроводжуються лейкоцитозом.

Такі інфекції як тиф, кір, червонуха, супроводжуються лейкопенією, можуть бути легко віддиференційовані від агранулоцитозу за їх більш поступовим початком та характерними ознаками. Менш легко диференціюється грип. Проте, при всіх вказаних станах кількість лейкоцитів рідко знижується до такого низького рівня, як при агранулоцитозі.

Серед інших захворювань, які слід диференціювати від агранулоцитозу, можна назвати “алейкемічну” форму лейкозу та апластичну анемію, при яких зазвичай мають місце анемія та тромбоцитопенія. Лейкоз зазвичай характеризується наявністю деякої кількості незрілих лейкоцитів в периферичній крові, а крім того – аденопатією та спленомегалією. Якщо ж все таки є сумніви, для уточнення діагнозу слід провести дослідження кісткового мозку.

Подібно до агранулоцитозу, інфекційний мононуклеоз також характеризується змінами, що стосуються лейкоцитів, проте, важкий ступінь лейкопенії для нього не типовий. Виявляються

типів для цього захворювання лімфоцити та реакція до гетерофільних антитіл. Було описано декілька випадків агранулоцитозу, асоційованого з інфекційним мононуклеозом.

До появи сульфаніламідів та антибіотиків прогноз при агранулоцитозі був поганим. Неблагоприятними симптомами можна вважати сонливість, загальмованість, сильне виснаження, жовтяницю, некроз шкіри, кількість лейкоцитів нижче $1,0 \times 10^9/\text{л}$ з відсутністю гранулоцитів або приєднанням таких ускладнень, як пневмонія.

Смерть може наступити в результаті сепсису, пневмонії, кровотеч внаслідок некрозів або від інших причин, навіть при гематологічному покращенні. З появою потужних антибіотиків, здатних ефективно боротися з інфекцією, що приєднується, перспективи навіть у важких випадках стали значно кращими.

Одужання при агранулоцитозі супроводжується появою лейкоцитів гранулоцитарного ряду в крові, в першу чергу мієлоцитів та метамієлоцитів. Можуть виявлятися мієлобласти. Останніми з'являються сегментоядерні клітини. Наявність моноцитів вважається доброю ознакою. Лейкоцитарна реакція може бути швидкою, може з'явитися досить високий лейкоцитоз, навіть "лейкемоїдного" характеру. Найбільш часто реєструється концентрація лейкоцитів близько $15,0 \times 10^9/\text{л}$.

В лікуванні найбільш важливим моментом є виявлення, по можливості, пошкоджуючого агента та невикористання його в подальшому. У випадку, якщо не було виявлена лікарська речовина – етіологічний чинник, рецидив агранулоцитозу з вкрай несприятливим прогнозом неминучий.

Без сумніву важливими є заходи щодо попередження розвитку сепсису. Необхідні мазки та посіви повинні бути зробленими негайно для ідентифікації мікроорганізмів, які спричинюють інфекційний процес. Підхід до діагностики і лікування інфекції в хворих з нейтропенією має ряд особливостей. Зниження числа нейтрофілів значно послабляє імунну відповідь організму. Це не дозволяє розвинути характерним клінічним проявам інфекції (наприклад, кашель і аускультативно хрипи при пневмонії розвиваються в кілька разів рідше), утруднюючи її клінічну діагностику в даній категорії хворих. Гіпертермія часто є єдиною ознакою інфекційного процесу. У хворих з нейтропенією інфекція швидко прогресує під час відсутності адекватної терапії. Відстрочка введення препаратів на добу чи дві значно погіршує прогноз. Усе це дозволяє вважати лихоманку достатньою підставою для призначення системної антибіотикотерапії хворим зі значним зниженням вмісту нейтрофілів у крові. Одразу ж повинно бути почато лікування бактерицидними препаратами, які найбільш ймовірно виявляться ефективними. Емпірична антибіотикотерапія залежить від оцінки ризику нейтропенії, яка перебігає з лихоманкою. Звичайно підбирають бета-лактамний, нефротоксичний антибіотик, при необхідності його можна поєднувати з аміноглікозидом. Після отримання результатів посіву та визначення чутливості антибактеріальна терапія може бути зміненою (частіше рекомендують додавати антибіотик-глікопептид при висіві грампозитивних бактерій та флуконазол або амфотерецин В при висіві грибової флори).

Якщо гранулоцитопенія є результатом дії препаратів миш'яку або золота, внутрішньом'язово призначається унітіол. Ця речовина сприяє екскреції токсичного металу.

При виникненні некротичної енттеропатії – повне голодування (дозволяється пити лише кип'ячену воду) -7-10 днів.

Призначення глюкокортикоїдів показане при аутоімунному агранулоцитозі (40-100 мг на день) У відношенні гаптенного агранулоцитозу доцільність їх застосування суперечлива: стимулюючи гранулоцитопоез і пригнічуючи продукцію антилейкоцитарних антитіл, кортикостероїди знижують протиінфекційний захист.

Стимулятори лейкопоезу (лейкоген по 0,02 тричі на день, пентоксил по 0,1-0,15 3-4 рази на добу-до 2-4 тижнів. Найбільш ефективними є синтезовані за останні роки рекомбінантні колонієстимулюючі фактори-лейкомакс (по 3-10 мг/кг/кг на протязі 7-10 днів), граноцит. Нейпоген.

Трансфузії лейкоцитарної маси, яку отримують з відстою крові декількох донорів, малоефективне. Можлива сенсibiлізація перелитими лейкоцитами і поглиблення гранулоцитопенії. Необхідний підбір лейкоцитів донора і реципієнтів по системі HLA-антигенів.

Загальний догляд за пацієнтом має принципове значення. З метою профілактики розвитку виразок особлива увага повинна приділятися ретельній гігієні порожнини рота.

Виділення, вивчення та вироблення колонієстимулюючих факторів та інших цитокінів дозволило отримати речовини, що дають великі перспективи в напрямку ефективно стимулювати утворення гранулоцитів.

З колонієстимулюючих факторів нині відомі філграстим – людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, що пришвидшує утворення нейтрофільних лейкоцитів і вивільнення зрілих нейтрофілів в периферичну кров. Дія препарату починається дуже швидко – вже в кінці першої доби після початку введення. Вводять препарат 1 р/д, в/в протягом 30 хв. Відмінюють мієлоцитокін після досягнення і підтримання числа лейкоцитів на рівні 10000 клітин/мкл протягом 3 діб. Також використовуються молграмостин, ленограстим. Спосіб використання та контролю за лікуванням є аналогічним.

В класичних випадках гострого агранулоцитозу усунення контактів з можливим етіологічним чинником та попередження розвитку інфекції є основою лікування. При відсутності інфекції терапія не показана. Використання глюкокортикоїдів або АКТГ не виправдано. “Профілактичне” призначення антибіотиків пацієнтам з хронічною нейтропенією не є необхідністю, а, навпаки, являє деяку небезпеку: такі пацієнти можуть жити місяцями і навіть роками без розвитку інфекційного процесу.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) стає все більш поширеною процедурою при лікуванні гематологічних, онкологічних, спадкових та імунологічних захворювань. В статті обговорюються основні етапи та принципи ТГСК, показання до її використання та особливості проведення процедури. Повідомлено про результати роботи українських фахівців, окреслені перспективи розвитку в галузі ТГСК. Обговорюється актуальність пошуку альтернативних додаткових джерел стовбурових клітин для використанні в клінічній трансплантології.

Днем народження трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) слід вважати 1939 рік, коли вперше повідомлено про внутрішньовенне переливання хворому на апластичну анемію 18 мл кісткового мозку від його брата. Значного розвитку клінічна ТГСК набула після фундаментальних досліджень, зроблених Mathe, McFarland і Thomas на початку 60-х років 20-го сторіччя. Піонери клінічної трансплантології продемонстрували, що гемопоєз опромінених в летальних дозах експериментальних тварин може бути відновлений приживленням гемопоетичних стовбурових клітин. Завдяки подальшим клінічним дослідженням, розробці ефективних протоколів антибіотичної терапії, розвитку служби трансфузійного забезпечення, в кінці 60-х здійснено першу повноцінну ТГСК людині .

На сьогодні окреслені основні правила та етапи трансплантації, дотримування яких є необхідним для досягнення клінічного ефекту:

- визначення показань до трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (ГСК) у конкретного пацієнта
- селекція сумісного за тканинними антигенами донора
- підготовка хворого до процедури
- заготівля, процесінг і кріоконсервування продукту гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК)
- проведення пацієнту курсу мієлоаблативної поліхіміотерапії (режим кондиціювання)
- введення хворому продукту ГСК
- клінічне забезпечення післятрансплантаційного періоду
- оцінка приживлення трансплантата
- молекулярно-генетичний моніторинг за хворого
- імунологічний моніторинг хворого, імунізація і реімунізація хворого
- оцінка ефективності і віддалених наслідків трансплантації ГСК

При деяких захворюваннях трансплантація сьогодні є найбільш ефективним методом лікування (певні варіанти лейкемії та важка апластична анемія), в той час як для інших хвороб (таласемія) трансплантаційний метод є тільки одним із можливих засобів лікування. При деяких генетичних порушеннях тільки успішна ТКМ може закласти успіх всього лікування.

Під здійсненою ТКМ і ТСКПК мають на увазі приживлення у певному індивідуумі введених внутрішньовенно ГСК, які вилучені із організму самого індивідуума (аутологічна трансплантація), або із організму іншого індивідуума (алогенна трансплантація). Головною

метою ТГСК є відновлення гемопоетичної системи після проведення мієлоаблативного режиму хіміотерапії. При лікуванні онкологічних захворювань ці клітини застосовуються для досягнення таких цілей:

- подолання обмежуючої гематологічної токсичності курсу протипухлинної хіміотерапії;
- елімінація пухлинних клітин, що не піддаються впливу звичайних доз цитостатиків (аутотрансплантація);
- додаткове забезпечення протипухлинної імунної реакції (алогенна трансплантація);

Класичним субстратом для трансплантацій стовбурових гемопоетичних клітин при онкогематологічній патології, як при алогенній так і при аутологічній трансплантації, є і залишається кістковий мозок. Останніми роками переваги набувають СКПК (малюнок 1), оскільки на відміну від клітин з кісткового мозку, вони сприяють більш швидкому відновленню гемопоезу реципієнта після мієлоаблативної терапії. До того ж, застосування для трансплантації СКПК зменшує ризик повторної контамінації хворого пухлинними клітинами з трансплантату і є більш привабливим з економічної точки зору. На сьогодні при проведенні аутологічної трансплантації периферична кров є джерелом стовбурової клітини приблизно у 95% випадків, підвищується також частота застосування СКПК при проведенні алогенної трансплантації.

Оптимальним донором для проведення алогенної ТГСК є брат чи сестра хворого, сумісні за системою HLA. Однак, вірогідність співпадіння пари донор-реципієнт складає не більше 25-30%. У ряді випадків можна виконувати трансплантацію з використанням стовбурових клітин неспорідненого донора, сумісного з реципієнтом за HLA системою, однак з огляду на виражений поліморфізм HLA-системи людини вірогідність підбору донора дуже мала. За розрахунками Європейської спілки трансплантації кісткового мозку (ЄВМТ), ідентичного донора за антигенами гістосумісності можна знайти серед близько 15 тисяч обстежених осіб, а за даними російських фахівців - серед 30-40 тисяч. Така розбіжність у висновках обумовлена в великій мірі популяційними особливостями регіонів. Україна за генетичною структурою населення внаслідок еволюційних та міграційних процесів має п'ять геногеографічних зон із своїм HLA-генетичний профілем. Ці особливості слід урахувати при створенні національного банку даних гістотипованих потенційних донорів гемопоетичних стовбурових клітин.

Незважаючи на той факт, що сьогодні функціонує світовий банк гістотипованих донорів добровольців загальною кількістю більш ніж 2 млн. осіб, при визначенні можливості проведення трансплантації від донора – не родича існують значні труднощі. Насамперед, пошук сумісного донора проводиться протягом 2-6 місяців і часто хворий, котрий потребує проведення трансплантації, не доживає до цього часу. Вартість процедури підбору донора є дорогою і складає від 20 до 50 тис. доларів США.

Для подолання таких перешкод виникає необхідність пошуку альтернативних додаткових джерел стовбурових клітин для використання в клінічній трансплантації. Використання пуповинної крові як джерела стовбурових клітин має ряд суттєвих переваг перед традиційними джерелами. Перш за все, встановлено, що кордова кров містить високий рівень гемопоетичних стовбурових клітин у порівнянні з вмістом їх у кістковому мозку

Процедура збору пуповинної крові є технічно простою, вона безболісна, не потребує анестезії для матері або дитини. Ризик передачі інфекційних захворювань від донора до реципієнта невеликий за рахунок зниженої можливості контамінації неонатального матеріалу вірусами, а також достатнього часу для проведення перевірки матеріалу. Безперечною перевагою кордової крові є її доступність: вона збирається під час пологів і може бути використана в любий момент, що потребує значно менших затрат часу для пошуку необхідного HLA-сумісного трансплантату. Можливість довгострокового зберігання біоматеріалу обумовлює перспективність розробки банків кордової крові для подальшого застосування у трансплантації.

Застосування КК в трансплантації підвищує вірогідність знаходження рідких HLA-типів трансплантатів, що має велике значення для деяких етнічних меншостей. Вважається, що лімфоїдні клітини КК менш імунореактивні, що могло би допустити часткову несумісність за антигенами HLA-системи при трансплантації. Однак, за нашими даними, антигенні специфічності при серологічному типуванні та генетичні алелі при молекулярно-генетичному HLA-типуванні зразків пуповинної і периферичної крові були аналогічними. Це свідчить про те, що при застосуванні пуповинної крові як алотранспланту необхідно проводити індивідуальний

підбір сумісних по HLA системі пар донор-реципієнт, згідно з протоколом трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. Основною проблемою є незначний об'єм трансплантату.

Клітини ембріональної, печінки, отримані на ранніх строках гестації, являються джерелом гемопоетичних стовбурових клітин у великій кількості. Вони мають високий проліферативний потенціал, і безсумнівною перевагою застосування таких клітин є їх низька імунологічна реактивність в порівнянні із зрілими лімфоцитами периферичної крові, що зумовлює низьку вірогідність розвитку РТПХ після трансплантації. Проблемою для використання даного джерела стовбурових клітин в трансплантації залишається недостатня їх кількість для забезпечення відновлення гемопоезу після мієлоаблативної хіміотерапії, а також етичні аспекти.

Таким чином, хоча отримання стовбурових клітин з альтернативних джерел для використання в трансплантації при онкологічних та онкогематологічних захворюваннях виглядає привабливим та перспективним, ціла низка питань стосовно можливості їх застосування в клінічній практиці дотепер залишається невирішеною, що потребує їх подальшого вивчення.

Трансплантація гемопоетичних клітин периферичної крові та кісткового мозку починається з підбору пацієнтів за нозологічними формами. На основі урахування біологічних особливостей захворювання проводиться оцінка показань та протипоказань до аlogenної або аутологічної трансплантації у кожному конкретному випадку. На підставі багатоступеневого модульного обстеження, що містить імунофенотипові, серологічні, цитогенетичні, бактеріологічно-вірусологічні та загальні клініко-лабораторні параметри, складається первинна лабораторно-діагностична карта реципієнта, яка є основою при обранні клінічної тактики, подальшої оцінки ефективності терапії, прогнозування можливих ускладнень і проведення профілактичних заходів.

З урахуванням досвіду ЄТКМ фахівцями відділу гематології та трансплантології Наукового Центру радіаційної медицини та Київського Центру трансплантації кісткового мозку і стовбурових клітин периферичної крові розроблені адаптовані показання та протипоказання до трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку та периферичної крові.

Показання до аlogenної трансплантації кісткового мозку та стовбурових гемопоетичних клітин периферичної крові у дорослих і дітей.

Гостра лімфобластна лейкемія:

- друга повна ремісія;
- перша повна ремісія у пацієнтів групи високого ризику;
- третя повна ремісія у окремих пацієнтів.

Гостра нелімфобластна лейкемія:

- перша повна ремісія;
- ранній перший рецидив;
- друга повна ремісія.

Мієлодиспластичний синдром.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ):

- хронічна фаза або фаза акселерації.

Апластична анемія важкого ступеня.

Показання до аутологічної трансплантації кісткового мозку та стовбурових гемопоетичних клітин периферичної крові у дорослих і дітей

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ):

- перша повна ремісія; група високого ризику при відсутності HLA - ідентичного сіблінга;
- друга повна ремісія при відсутності HLA - ідентичного сіблінга.

Гостра лімфоїдна лейкемія (ГЛЛ):

· при відсутності сіблінга під час другої ремісії та далі з попереднім очищенням кісткового мозку.

Хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз):

— хворі з гістологічно підтвердженою первинною IIIb та IV стадією захворювання у 1-й повній (ПР) або частковій (ЧР) ремісії, які мали на початку 2-3 фактори несприятливого прогнозу (пухлинна маса розміром біля 5 см в діаметрі ("bulky disease"), 2 и більше екстранодальні ураження, рівень ЛДГ сироватки крові близько 500 од/л див. нижче);

— перший ранній рецидив (до 12 місяців) після повного курсу ПХТ першої лінії (СОРР, АВВД, МОРР/АВВД, АВВД або променева терапія) при умовах досягнення ПР або ЧР;

- перший пізній рецидив (після 12 міс) після проведеного 7-8 компонентного протоколу (напр.: Dexa-BEAM, ESHAP, DHAP, HD-Cy, COPP-ABVD);
 - другий та послідовні рецидиви після проведеного сальвадж-протоколу (протоколу порятунку);
 - хворі, що первинно рефрактерні до терапії, які не досягли ПР або ЧР після двох курсів поліхіміотерапії першої лінії (наприклад, CHOP або CHOD).
- Неходжкінська лімфома (НХЛ):**
- перша повна ремісія (група високого ризику: стадія 4, велика пухлинна маса, відсутність досягнення ремісії після блоку СС, важкі порушення регламенту протоколу; достатньо двох із зазначених факторів);
 - друга та наступні ремісії.
- Мієломна хвороба:**
- первинні хворі;
 - хворі, рефрактерні до стандартної терапії;
 - рецидив захворювання.
- Солідні пухлини:**
- м'якотканинна саркома: стадія 4, відсутність можливості резекції пухлини або для консолідації при рецидиві первинно-локалізованої пухлини;
 - остеогенна саркома;
 - саркома Юінга (стадія 4 (метастазуюча хвороба), ініціально велика пухлинна маса (більше за 100мл), локалізований рецидив до 2 років від первинної маніфестації, пізній рецидив при ураженні кісткового мозку);
 - пухлина Вільмса (при гістологічних ознаках високого ризику або рецидиві);
 - нейробластома (стадія IV у дітей після 1 року або I-III стадії при наявності хромосомних аномалій).
 - пухлина зародкових клітин після рецидиву або при прогресуванні захворювання

Протипоказання до ТГСК

1. Відносні протипоказання:

- вік пацієнта понад 45 років для алогенної трансплантації та понад 65 для аутологічної трансплантації;
- рефрактерна лейкемія: гостра лімфобластна лейкемія після 3-го рецидиву з бластами понад 30% в кістковому мозку, але без бластів у периферичній крові;
- ГМЛ після 2-го рецидиву;
- інфекційний процес, який не піддається лікуванню.

2. Абсолютні протипоказання:

- вік пацієнта понад 60 років для алогенної трансплантації та понад 70 для аутологічної трансплантації;
- рефрактерна лейкемія: гостра лімфобластна лейкемія після 3-го рецидиву з бластами понад 30% в кістковому мозку і з бластами в периферичній крові;
- ХМЛ у фазі бластного кризу;
- системна важка інфекція, яка не піддається лікуванню, у сполученні з дисфункцією життєво важливих органів;
- індекс Карновського менше ніж 80%
- швидкість гломерулярної фільтрації менше за 50% від норми;
- підвищення ферментів (АЛТ та АСТ) або загального білірубину крові у 3 рази вище за вікову норму, ознаки порушення синтетичної функції;
- зниження скорочувальної здатності міокарду за нижню межу норми (фракція викиду лівого шлуночку нижче ніж 50%);
- зниження показників функціональних проб легень (життєва ємкість легень нижче ніж 50 %).
- вагітність
- психічні захворювання
- нездатність пацієнта виконувати запропоновану схему лікування

Ефективність трансплантаційної терапії у великій мірі залежить від клініко-діагностичного моніторингу в перед- і післятрансплантаційному періоді, від опцій лікування та прогнозу післятрансплантаційних ускладнень. У науковому відділі трансплантації кісткового мозку розроблені протоколи довготривалого імуногенетичного, цитогенетичного, молекулярно-біологічного, клініко-гематологічного моніторингу хворих на етапах лікування за допомогою ТСКПК.

Імуногенетичне лабораторно-діагностичне обстеження пацієнта для трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин

№	Назва обстеження	Строки проведення обстеження в дотрансплантаційний період	Строки проведення обстеження післятрансплантаційний період
1.	Серологічне типування HLA антигенів I класу (локуси A,B,C)	Під час первинного обстеження та період стійкої ремісії.	--
2.	Серологічне типування HLA антигенів II класу (локуси DR,DQ)	Під час первинного обстеження та період стійкої ремісії.	--
3.	Днк типування HLA антигенів I класу (локуси A,B,C)	Під час первинного обстеження та період стійкої ремісії.	--
4.	ДНК типування HLA антигенів II класу (локуси DRB1,DQB1,DQA1)	Під час первинного обстеження та період стійкої ремісії.	--
5.	Визначення фенотипу за еритроцитарними системами ABO, Rh-Hr, MN,Ss,Kell,Duffy,Kidd	Під час первинного обстеження та період стійкої ремісії.	--
6.	Визначення предсенсибілізації до антигенів еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів	Під час первинного обстеження та в період проведення гемотрансфузій	Кожні два дні протягом першого тижня; далі один раз на тиждень.
7.	Серологічне визначення сифілісу	Під час первинного обстеження	За призначенням лікаря
8.	Серологічне визначення токсоплазмозу	Під час первинного обстеження	За призначенням лікаря
9.	Визначення HBs-антигену	Під час первинного обстеження	За призначенням лікаря
10.	Визначення антитіл до вірусів: ВІЛ-1+2; Звичайного герпесу 1- та 2- типу (IgM,IgG); Цитомегаловірусу (IgM,IgG) Гепатитів B,C; Гепатитів A,D; Епштейна-Барра	Під час первинного обстеження Під час первинного обстеження Під час первинного обстеження За призначенням лікаря За призначенням лікаря	За призначенням лікаря +10 день, далі 1 раз на місяць 1 раз на 10 днів 1 раз на місяць За призначенням лікаря За призначенням лікаря
11.	Визначення молекулярно-біологічними методами збудників вірусних та бактеріальних інфекцій: Герпес 1 та 2 типів; Вірус Епштейна-Барра; Цитомегаловірус; Гепатит B,C; Гепатит A,D; Кандидомікоз; Аспергільоз; Токсоплазмоз	Під час первинного обстеження За призначенням лікаря Під час первинного обстеження За призначенням лікаря За призначенням лікаря За призначенням лікаря Під час первинного обстеження	+ 10 день, далі 1 раз на місяць За призначенням лікаря 1 раз на 10 днів 1 раз на місяць За призначенням лікаря За призначенням лікаря За призначенням лікаря
12.	Цитогенетичне дослідження лімфоцитів периферичної крові	Під час первинного обстеження хворого та в період стійкої ремісії	+21-26 день; 1 раз на місяць до виписки із стаціонару; 1 раз на три місяці після виписки із стаціонару
13.	Цитогенетичне дослідження кісткового мозку	Під час первинного обстеження хворого та в період стійкої ремісії	+21-26 день; 1 раз на місяць до виписки із стаціонару; 1 раз на три місяці після виписки із стаціонару
14.	Молекулярно-генетичне дослідження маркерів пухлинного клону	Під час первинного обстеження хворого та в період стійкої ремісії	+21-26 день; 1 раз на місяць до виписки із стаціонару; 1 раз на три місяці після виписки із стаціонару

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин уявляє собою дуже складну та кошовну технологію, яка потребує з одного боку, наявність постійного безперервного фінансування, з іншого – забезпечення висококваліфікованими спеціалістами. Успішно виконана програма ТКМ або ТСКПК це завжди зусилля команди, яка потребує чіткої кооперація між банком крові, лікарями-референтами, онкологами-радіологами, імунологами, лікарями з різних інших фахів та медичними сестрами.

В Україні даний метод терапії набув широкого впровадження в Київському центрі трансплантації кісткового мозку та науковому відділі ТКМ Наукового Центру радіаційної медицини АМН України. Лікувальний та лабораторно-діагностичний комплекс спеціального обладнання відповідає вимогам ЄТКМ, фахівці пройшли підготовку в спеціалізованих закладах зарубіжжя – в Німеччині, Австрії, Швейцарії, Англії, Росії. Кожного року тут проводиться близько 40 трансплантацій стовбурових клітин периферичної крові та кісткового мозку. За період з жовтня 2000 року по теперішній час проведено майже півтори сотні трансплантацій ГСК при різних онкологічних та онкогематологічних захворюваннях. Всі хворі, яким проведено трансплантацію ГСК, відносились до групи високого ризику (рецидивні або рефрактерні форми захворювання), мали велику кількість супутньої патології та/або інвалідизуючі токсичні ознаки попереднього лікування. У 98,6% випадків відбулося вчасне та повне відновлення гемопоезу після трансплантації і загальна ефективність застосованого методу становила 61%. Ці дані є яскравим показником успішності та доцільності застосування даного методу терапії хворим на онкогематологічну та онкологічну патологію.

Широке впровадження трансплантаційних методів терапії в Україні є важливим і своєчасним, так як встановлено, що захворюваність на онкогематологічні захворювання зростає. Якщо приймати до уваги навіть тільки лейкомії та лімфоми, на які кожного року в Україні захворює близько 7 500 осіб, можна стверджувати про необхідність функціонування в Україні мережі центрів трансплантації кісткового мозку. Доцільно відкриття подібних установ в регіонах (Черкаси, Дніпропетровськ, Львів, Сімферополь). Надзвичайно актуальним представляється створення українського національного банку даних потенційних гістотипованих донорів стовбурових гемопоетичних клітин, що дало би змогу вступу до міжнародного банку. Дотепер в Україні не розроблена система навчання спеціалістів в області трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Потребує подальшого розвитку законодавча база даної отрасли медицини. Перспективним є продовження досліджень щодо доцільності використання ауто- і алотрансплантатів стовбурових клітин гемопоетичної тканини, отриманих із альтернативних джерел, зокрема з пуповинної крові та ембріональної печінки в клінічній трансплантації, розробка нових трансплантаційних технологій із застосуванням немієлоаблативних режимів кондиціювання, очистки трансплантата *in vivo in vitro*, застосування гемопоетичних факторів росту нової генерації, вакцинації дендритними клітинами тощо.

Рішення проблем трансплантації стовбурових клітин дає шанс хворим на онкологічну та онкогематологічну патологію на подовження життя або ж і на виліковування. Бачити своїх пацієнтів повернутими у життя, вільне від хвороби - це найбільша нагорода для лікаря наприкінці важкого шляху, яким є завершена програма трансплантації стовбурових кровотворних клітин.

Ведення хворих з тромбоцитопенією.

Тромбоцитопенія-зменшення загальної кількості тромбоцитів менше від $140 \cdot 10^9/\text{л}$ і може розвиватися внаслідок цілого ряду причин:

Пригнічення утворення тромбоцитів

- Гіпо –і апластичні анемії
- Синдром Фанконі з гіпоплазією мегакаріощитарного паростка
- Синдром Віскотта-Олдріча
- Аномалія Мея-Хегліна
- Природжена амегакаріоцитарна тромбоцитопенічна пурпура з аномаліями розвитку кісток (остеогенна дистрофія)
 - Пароксизмальна нічна гемоглобінурія - хвороба Маркіафави - Мікеллі
 - Злоякісні пухлини із заміщенням кісткового мозку злоякісними клітинами (лейкоз, лімфоми, остеомієлофіброз та ін.)

- Радіаційні впливи
- Цитостатична терапія
- Мегалобластна (В₁₂-, фолієводефіцитна) анемія
- Дефіцит тромбопоетину

НАДМІРНА АКТИВАЦІЯ ТРОМБОЦИТІВ:

- ДВЗ-синдром
- Гемолітично-анемічний синдром
- Тромболітична тромбоцитопенічна пурпура - синдром Мошковіца
- HELLP-синдром
- Синдром Касабаха - Мерріта
- Застосування апаратів штучного кровообігу, штучної нирки
- Трансплантація штучних клапанів серця і судинних протезів

НАДМІРНЕ РУЙНУВАННЯ ТРОМБОЦИТІВ:

- Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура - хвороба Верльгофа
 - Аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура (вторинна): гепарин-індукована, у хворих із системними захворюваннями сполучної тканини, хронічним лімфолейкозом, тиреоїдитом Хашимото, хронічним активним гепатитом, інфекцією *Helicobacter pylori*
- Гетероімунна тромбоцитопенічна пурпура
- Трансімунна тромбоцитопенічна пурпура (новонароджених)
- Ізоімунна тромбоцитопенічна пурпура (переливання крові, трансплантація органів)
- Пперспленізм

ПЕРЕРОЗВЕДЕННЯ КРОВІ:

- Недостатній контроль за інфузійною терапією

Залежно від кількості тромбоцитів і тяжкості перебігу тромбоцитопенії ділять на легені, середньої тяжкості, важкі і дуже важкі .

ІМУННА ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ (ІТП - ІМУННА ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНА ПУРПУРА) серед усіх тромбоцитопеній зустрічається найчастіше.

Середня захворюваність складає 6 на 100 000 населення, частіше хворіють жінки (у 3-4 рази), особи у віці від 20 до 50 років..

Ступінь	Кількість тромбоцитів	Вірогідність кровотечі
Легкий	50-140 x 10 ⁹ /л	Низька
Середньої тяжкості	25-50 x 10 ⁹ /л	Висока при травмах і операційних втручаннях
Важкий	Менше 25 x 10 ⁹ /л	Висока
Дуже важкий	Менше 10 x 10 ⁹ /л	Дуже висока

Основні групи препаратів, що можуть призводити до розвитку ІТП

- Антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини, еритроміцин, тетрациклін, хлорамфенікол, сульфаніламід, рифампіцин, ПАСК та ін.)
- НПЗП (аспирин, індометацин, бутадіон)
- Сечогінні (фуросемід, діакарб, тіазиди, спіронолактон)
- Цукрознижувальні засоби (інсулін, толбутамід)
- Протисудомні (карбамазепам, дифенін)
- Психотропні (діазепам, аміназин, барбітурати)
- Антикоагулянти (гепарин)
- Клінічні прояви і діагностика

Основний клінічний прояв тромбоцитопенії - геморагічний синдром, ступінь тяжкості якого безпосередньо пов'язаний із зменшенням числа тромбоцитів.

Перебіг захворювання зазвичай носить хронічний рецидивуючий характер, хоча може бути й гострим. Перші прояви, як правило, не пов'язані з яким-небудь попереднім захворюванням. З'являються підшкірні-крововиливи, петехіальні висипання, кровотечі зі слизових

оболонок, рідко можуть спостерігатися шлунково-кишкові кровотечі гематурія, кровохаркання. У деяких хворих виявляється збільшена селезінка.

Лабораторна діагностика тромбоцитопенії

- Кількість тромбоцитів у циркулюючій крові
- Час кровотечі за Дюке
 - Пункція кісткового мозку з вивченням мієлограми або трепанобіопсія (вивчають стан мегакаріоцитарного паростка)
 - Антитіла до тромбоцитів
 - Час згортання крові та інші коагулологічні тести

Тромбоцитопенія при ІТП, як правило, або дуже важка, в мієлограмі виявляється гіперплазія мегакаріоцитарного па, а в крові - антитромбоцитарні га (у 90 % хворих антитіла виявлені на мембрані тромбоцитів, у 60 % -ІЗМІ крові). Порушується ретракція кров'яного згустка, збільшується час кровотечі (більше 10 хвилин).

Залежно від результатів лабораторного обстеження можна зробити висновок про механізм розвитку тромбоцитопенії, після чого призначається лікування.

Орієнтовна диференціальна діагностика тромбоцитопеній

КРИТЕРІЙ	ПРИГНІЧЕННЯ УТВОРЕННЯ ТРОМБОЦИТІВ	НАДМІРНА АКТИВАЦІЯ ТРОМБОЦИТІВ	НАДМІРНЕ РУЙНУВАННЯ ТРОМБОЦИТІВ
Характер тромбоцитопенії	Вторинний	Вторинний	Первинний
Кількість мегакаріоцитів у кістковому мозку	Значно понижене		Значно підвищене
Коагуляційний гемостаз	Норма	Можуть бути зміни	Норма
Антитіла до тромбоцитів	Немає	Немає	Є у високому титрі

Лікування.

При тромбоцитопеніях обов'язковим є встановлення і усунення причини їх виникнення, зокрема, лікування таких можливих причин вторинних трмбоцитопеній, як системні захворювання сполучної тканини, гепатити В і С, цитомегаловірусна інфекція, хронічний лімфолейкоз та ін. Хворим з імунною тромбоцитопенією, інфікованим *H. pylori*, рекомендується проведення ерадикаційної терапії.

У всіх випадках тромбоцитопенії протипоказаний прийом антиагрегантів.

ІТП легкого ступеня зазвичай спеціальному лікуванню не підлягають. При середньоважких і важких формах тромбоцитопенії проводиться патогенетичне лікування. При середньої важкості ІТП призначають малі дози кортикостероїдів (преднізолон - 1 мг/ кг/добу) або даназол (400-800 мг 2 рази на добу). Для лікування гострих форм із важкою тромбоцитопенією і розвитком кровотеч застосовують преднізолон (1-2 мг/кг/добу), а також проагреганти (етамзилат) і інгібітори фібринолізу (ε-амінокапронова кислота). При загрозливих для життя кровотечах застосовують внутрішньовенний імуноглобулін (Сандоглобін, 2 г/кг), метилпреднізолон і концентрат тромбоцитів.

У разі неефективності кортикостероїдів рекомендується проведення спленектомії. При її неефективності діагностується рефрактерна ІТП і при схильності до кровотеч у таких хворих рекомендується застосовувати цитостатики (циклофосфан 150 мг/добу, азатіоприн 1-4 мг/кг/добу, циклоспорин 2,5-5 мг/ кг/добу, вінкристин або ритуксимаб). У лікуванні важких випадків рекомендується також проведення плазмаферезу, трансплантація аутологічних стовбурових клітин

Курация хворого з гострим тромбозом.

Еритремія (поліцитемія, хвороба Вакеза)

Визначення. Еритремія - хронічний лейкоз, що виникає в результаті, мутації клітини-попередниці мієлопоєза і гіперплазії усі трьох паростків кровотворення («панмієлоз»). Основний субстрат пухлини- зрілі еритроцити. Ріст кількості тромбоцитів в, що спостерігається одночасно, а в подальшому і лейкоцитів збільшує в 2-3 рази, у порівнянні з нормою, масу формених елементів і відповідно об'єм циркулюючої крові (плетора).

Класифікація. Прийнято виділяти 4 стадії захворювання

I стадія - помірна плетора. Кількість еритроцитів у чоловіків - $5,7-6 \times 10^{12}/л$, Hз-170-180г/л, гематокрит - 0,52-0,54л/л. У жінок - еритроцити $5-5,5 \times 10^{12}/л$, Hв-165-170г/л. гематокрит - 0,42-0,50л/л. Селезінка не збільшена, тривалість стадії - до 5 років.

II А стадія – еритремічна («проліферативна» фаза) характеризується гіперплазією всіх трьох клітинних ліній. Лейкоцитоз звичайно не вище $15 \times 10^9/л$ з палочкоядерним зрушенням. У кістковому мозку картина пан мієлозу з вираженим мегакаріоцитозом. Виникаюча в цій фазі спленомегалія викликана секвестрацією в селезінці еритроцитів і тромбоцитів, мікроінфарктами через порушення мікроциркуляції агрегати тромбоцитів.

II Б стадія. У крові панцитоз, але з поступовим зниженням маси еритроцитів, з лейкоцитозом, що перевищує $15 \times 10^9/л$. зрушенням до мієлоцитів і промієлоцитів, збільшення числа базофілів.

У кістковому мозку панмієлоз, але з перевагою гіперплазії гранулоцитарного паростка. Виражені сплено- і гепатомегалія внаслідок процесів мієлоїдної метаплазії (фаза «постполіцитемічної мієлоїдної метаплазії печінки і селезінки»).

Рецидивують тромботичні ускладнення і кровоточивість.

III стадія - анемічна, нерідко панцитопенія через ширшій фіброз кісткового мозку. Можлива трансформація у вторинний ГЛ.

Клінічна картина, діагностичні критерії. Захворювання розвивається поступово. Хворі відмічають слабкість, головний почервоніння шкірних покривів. У 35-50% випадків виникає артеріальна гіпертензія, зв'язана із збільшенням пою викиду і підвищенням периферичного опору у відповідь на підвищення в'язкості крові. У 50-55% хворих спостерігається шкірна сверблячка, особливо після водяних процедур (умивання, плавання і т.д.). Характерні: гострі пекучі болі в кінчиках пальців ніг внаслідок порушень мікроциркуляції. При огляді - ін'єкція склер («очі кролика», різницю у забарвленні I ікого (темне, повнокровне) і твердого (світле) піднебіння, що створює межу між ними (симптом Купермана).

Критерії діагнозу:

1. Еритроцитоз понад $6,5 \times 10^{12}/л$
2. Лейкоцитоз (більш $10,4 \times 10^9/л$)
3. Тромбоцитоз (більш $400 \times 10^9/л$)
4. Гематокрит (більш 0,55 л/л)
5. Уповільнення ШОЗ (0-1-2 мм мас)
6. Гіперплазія зритроцитарного (60%), гранулоцитарного і мегакаріоцитарного паростків кровотворення в кістковому мозку (цитологічно і гістологічно підтверджена)
7. Підвищена активності лужної фосфатази нейтрофілів (при відсутності гарячки або інфекції)
8. Нормальне насичення артеріальної крові киснем $>92\%$

Відсутність захворювань, що можуть супроводжуватись вторинним еритроцитозом

Великі і малі діагностичні критерії поліцитемії

А. Великі критерії	В. Малі критерії
1. Збільшення маси еритроцитів	1. Тромбоцитоз (більше $400 \times 10^9/л$)
2. Спленомегалія	2. лейкоцитоз (більше $12 \times 10^9/л$)
3. Середня насиченість крові киснем (92-95%)	3. Підвищення активності лужної фосфатази нейтрофілів (більше 100 у.о.)

Наявність 3 критеріїв А або А1+А2+2 критеріїв категорії В свідчать про достовірний діагноз еритремії.

Диференціальний діагноз проводять:

- 1) з вторинним абсолютними еритроцитозами: гіпоксичними, паранеопластичними (при пухлинах нирок, гіпофіза, коркового і мозкового шарів наднирників) при локальній ішемії нирок (стеноз ниркових артерій, солітарні і множинні кисти і ін.)

2) з вторинними відносними еритроцитозами (при дегідратації, стресі (с. гайсбека) і ін.

3) з сімейними еритроцитозами.

Інформативність діагностики за допомогою трепанобіопсії здухвинної кистки-90%. Можливо також визначення еритропоетинів, рівень яких при еритремії нормальний, тоді як при еритроцитозах зростає.

Лікування. Завдання терапії – нормалізація кількості гемоглобіну (до 150-140г/л) і показників гематокриту(до 46-45%) для зниження ризику судинних ускладнень. Первинна терапія складається з повторних кровопускань по 500мл через день у стаціонарі та через 2 дні при амбулаторному веденні. У хворих літнього віку виділяють не більше 350 мл крові і подовжують інтервали між кровопусканнями. Заміщення об'єму ефузії крові проводиться реополіглюкіном чи сольовими розчинами безпосередньо перед кровопусканням, при цьому вводиться 5000 ОД гепарину. Призначення перед флеботоміями ацетилсаліцилової кислоти і дипірідамолу не знижує частоти розвитку тромбозів і приводить до шлункових кровотеч. При високому ризику тромботичних ускладнень, вираженому тромбозі – рекомендується сполучення кровопускань з мієлосупресивною терапією (іміфос, гідроксисечовина). В даний час отдають перевагу апаратному еритроцитозферезу. Гідроксисечовину застосовують згідно протоколу PVSJ.

Перебіг, ускладнення, прогноз. Завдяки досягненням сучасної терапії тривалість життя хворих наближається до популяційної, а медіана тривалості хвороби складає від 11 до 15 років. Основну загрозу життю в еритремійній стадії складають судинні ускладнення: тромбози артерій нижніх і верхніх кінцівок, тромбофлебіти, інсульти, інфаркт міокарда.

Тромбози складають 79% ускладнень при еритремії і у 30-10% є причиною смерті хворих. Поряд із тромботичними процесами захворювання ускладнюється геморагічним синдромом через абсолютне зменшення плазменних факторів зсідання: (шлункові кровотечі, після екстракції зубів і ін.). Можливі виражені обмінні порушення: уратовий діатез з поразенням суглобів, клінікою подагри та ін.

Анемія в III стадії захворювання може бути обумовлена кровотечами й кровопусканнями, а також наслідком постеритремійного мієлофіброзу. Частота переходів у гострий лейкоз складає у нелікованих цитостатиками хворих - 1%, у лікованих -11-15%.

Гострий тромбоз є також проявом ДВЗ-синдрому(фаза гіперкоагуляції). Терміном ДВЗ - **синдром** (тромбогеморагічний синдром) позначається неспецифічний патологічний процес, в основі якого лежить масивне зсідання крові, що викликає блокаду мікроциркуляції агрегатами клітин і рихлими масами фібрину та супроводжується тромбозами, геморагіями, ацидозом, дистрофією і глибокою дисфункцією життєво- важливих органів.

В розвитку ДВЗ - синдрому прийнято виділяти чотири стадії (З.С. Баркаган, 1988). Активаций коагуляційних механізмів призводить до гіперкоагуляції (I стадія). Ця стадія короткочасна (особливо при гострих формах) і швидко може перейти у стадію гіпокоагуляції (III) в результаті споживання тромбоцитів, плазмових коагуляційних факторів, перетворення фібриногену в ПДФ і РФМК внаслідок активації фібринолізу. Між I і III стадіями виникає нетривалий період (хвилини, години) несправжньої "нормокоагуляції" - перехідна II стадія. Далі йде стадія IV - кінцева, що характеризується або компенсацією порушень гемостазу, або розвитком незворотніх змін і летальним наслідком.

За перебігом виділяють наступні форми: гостра, підгостра, затяжна, хронічна, рецидивуюча

Діагностичні критерії ДВЗ - синдрому.

A. Клінічні.

Специфічних клінічних симптомів ДВЗ - синдрому немає, тому на ранніх етапах діагностика ситуативна - експрес-оцінка "ДВЗ - небезпеки".

1. Найбільш частими проявами синдрому є кровоточивість - в середньому у 55-75% хворих: множинні геморагії різної локалізації. Характерно зменшення розмірів і щільності згустків крові. Ранні геморагії більш обширні і локалізовані в місцях пошкодження тканин (в

зоні операційного поля, в місцях ін'єкцій та ін.), в пізніх стадіях проявляються кровотечами зі слизових і глибокими **гематомами (III тип** кровоточивості).

2. Поєднання тромбозів і кровоточивості.

3. Гостра наступаюча недостатність двох і більше органів (гостра дихальна, ниркова, печінкова, наднирникова недостатність) - поліорганна недостатність.

4. Затяжний шок з геморагіями.

В. Лабораторні.

1. Клітинні маркери:

1.1. Спонтанна агрегація тромбоцитів.

1.2. Тромбоцитопенія (менше **150×10^9** /л).

1.3. Феномен механічного пошкодження еритроцитів (фрагменти клітин - в мазку крові, в розчині фіколверографіну з питомою вагою **1,077** більше **500** клітин в 1 мкл).

2. Плазменні маркери.

2.1. Гіперкоагуляція, гіпокоагуляція, повне незсідання крові (тест Лі-Уайта).

2.2. Підвищення вмісту продуктів паракоагуляції (РФМК і ПДФ) в плазмі і сироватці (позитивні: етаноловий тест (ЕТ), протамінсульфатний тест (ПСТ), тест склеювання стафілококів (ТСС), ортофенантроліновий тест).

2.3. Зниження рівня АТШ нижче **70%**.

2.4. Зниження кількості протромбіну, фібриногену.

При порівняльному аналізі результатів паракоагуляційних тестів встановлено, що для діагностики ДВЗ – синдрому найбільш інформативним є ортофенантроліновий тест. На відміну від ЕТ і ПСТ він більш чутливий і дозволяє кількісно оцінити вміст в плазмі РФМК (можливість встановлення ступеня тромбінемії і контролю за динамікою ДВЗ - синдрому, ефективність терапії, що проводиться).

Лікування. Ефективність лікування ДВЗ - синдрому залежить від того, наскільки рано розпочаті етіотропна терапія патологічного процесу процесу, що його викликав, протишокові іроприємства, дезінтоксикація, боротьба з дисфункцією органів-мішеней і гіпоксією. Враховуючи високу частоту Інфекційно-септичних форм післяопераційних та акушерських ДВЗ-синдромів, приєднання бактеріємії до початково «неінфекційних форм» (до 70%), рекомендується комплексна терапія ДВЗ-синдрому.

1. У I стадії ДВЗ - синдрому трансфузійну терапію слід починати з препаратів, що нормалізують реологічні порушення, викликані внутрішньо- судинною активацією і агрегацією тромбоцитів та інших клітин крові (трентал, діпірідамоп, реополіглюкін та інші низькомолекулярні декстриани).

2. Раннє довенне струменеве введення свіжозамороженої донорської плазми (СЗП) як джерела не тільки АТ III та інших компонентів системи зсідання крові.

3. У II і III стадіях ДВЗ - синдрому, при вираженій гіпокоагуляції і геморагіях для інгібування надлишкової активації фібринолізу доцільно використання крім СЗП великих доз трасилола (10^5 ОД і більше на добу) або його аналогії, н поєднанні з міні дозами гепарину (2500 ОД на добу довенно на протязі гострого періоду (4-5 год.). Введення гепарину проводиться під контролем показників гемостазу (не більше 500 ОД/год).

4. Проведення інтенсивної (внутрішньовенної) антибіотикотерапії (напівсинтетичні пеніциліни, ристоміцин, цефалоспорины та ін.) при перших ознаках інфекційно септичного процесу або симптомів ендотоксичного шоку.

5. При домінуванні мікрозгустків, клітинних агрегатів, продуктів протеолізу активованих лейкоцитів та ін. рекомендується лікувальний плазма - лейкоцитарний аферез з видаленням лейкоцитарного шару

6. При домінуванні у хворих масивних тромботичних проявіві тяжких порушень функції органів ішемічного характеру (тромбоемболічна форма ДВЗ-синдрому) замісна терапія СЗП поєднується з переривистим введенням тромболітичних препаратів. Струйно довенно вводиться 400-600 СЗП з 5000-10000 ОД гепарину, після чого проводиться в/в інфузія стрептокінази (стрептази та ін) в дозі 500000 ОД. В дальнішому перед кожним введенням тромболітичного препарату вводиться каріоплазма і гепарин 9 під контролем лабораторних тестів)

7. Абсолютно протипоказано введення фібриногену і препаратів сухої плазми, а також інгібіторів фібринолізу.

Перебіг, ускладнення, **прогноз**. Виділення клінічних форм ДВЗ - синдрому за перебігом (гостра, підгостра, хронічна) в певній мірі є умовним, оскільки можливі переходи хронічної латентної форми в гостру, а гострої - в підгостру і хронічну. Хвилеподібний перебіг з повторною зміною фаз гіпер- I гіпокоагуляції, як правило, зв'язаний або з недостатньою ефективністю лікування, або з вторинним інфікуванням і трансформацією неінфекційного ДВЗ - синдрому в бактеріємічний, який нерідко миттєво прогресує.

Матеріали контролю вихідного рівня знань, навичок та вмінь

Питання для контролю вихідного рівня знань, навичок та вмінь

1. Хворий 66 років скаржиться на серцебиття, загальну слабкість, парестезії, зниження чутливості в ногах, порушення смаку, нюху. В крові: ер. - $2,1 \cdot 10^{12}$ /л, Нв - 84 г/л, КП - 1,2, макроцитоз, полісегментація ядер нейтрофілів. Що відіграє провідну роль у патогенезі цього стану?

A Порушення синтезу ДНК, мегалобластичний тип кровотворення

B Порушення синтезу гемоглобіну через хронічний дефіцит заліза

C Дизеритропоез через порушення утилізації заліза на рівні кісткового мозку

D Підвищене руйнування еритроцитів

E Ушкодження кісткового мозку токсичними факторами

2. У хворого 18 років розвинулася жовтяниця. Після обстеження діагностовано синдром Жільбера-Мейленграхта. З чим пов'язаний механізм розвитку жовтяниці у хворого?

A Недостатністю глюкуронілтрансферази

B Недостатністю глютаматтрансферази

C Внутрішньосудинним гемолізом

D Обтурацією загальної жовчної протоки

E Недостатністю тирозинсульфотрансферази

3. У жінки 38 років в аналізі крові: Нв – 84 г/л, еритроцити – $3,5$ Т/л, колірний показник – 0,72, лейкоцити – 4,1 Г/л; ретикулоцити – 2%, ШЗЕ – 26 мм/год. Залізо сироватки крові – 9,0 ммоль/л. Хворій були призначено лікування. На 6-й день лікування проведено дослідження периферичної крові. Які зміни показників дозволять найбільш вірогідно підтвердити адекватність призначеної терапії?

A *Підвищення кількості ретикулоцитів

B Нормалізація рівня гемоглобіну

C Нормалізація кількості еритроцитів

D Підвищення колірного показника

E Зниження швидкості зсідання еритроцитів

4. Больной 37 лет, химик-технолог. Беспокоит появление синяков на животе, бедрах, голенях после небольших травм или беспричинно. При осмотре многочисленные мелкие и более крупные, местами сливные синяки (от 1x1 до 4x5 см). Других изменений нет. Месячные до 7 дней. Селезёнка не прощупывается. В анализе крови: Нв-92 г/л, лейкоц.- $7,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты - $6 \cdot 10^9$ /л, СОЭ-33 мм/ч. Каков патогенез подобного заболевания?

A *Укорочение жизни тромбоцитов.

B Снижение уровня антигемофильного глобулина.

C Снижение уровня протромбина крови.

D Снижение уровня фибриногена.

E Повышение фибринолитической активности

5. Хвора 52-х років надійшла до стаціонару зі скаргами на підвищену кровоточивість зі слизових оболонок, обширні крововиливи в шкіру у вигляді екхімозів, плям, носові та шлункові кровотечі. Після клінічних обстежень було встановлено діагноз:

тромбоцитопенічна пурпура. Яка найбільш вірогідна причина виникнення даного захворювання?

- A** *Утворення антитромбоцитарних аутоантитіл
- B** Порушення гемостазу
- C** Дефіцит VIII фактору згортання крові
- D** Спадкова недостатність плазмових факторів згортання крові
- E** Дефіцит заліза в сироватці крові, кістковому мозку і депо

6. Хвора 23 років скаржиться на виражену слабкість, сонливість, потемніння в очах, запаморочення, порушення смаку. У анамнезі менорагії. Об'єктивно: виражена слабкість, блідість шкірних покривів, тріщини в кутах рота, шаруючі нігті, систолічний шум над верхівкою. Аналіз крові: Ер3,4 Т/л, Нв 70 г/л, ЦП 0,75. Тромб. - 140 Г/л, Лейк. - 6.2 Г/л. Ваш діагноз?

- A** * Хронічна постгеморагічна анемія
- B** Гострий лейкоз
- C** Гостра постгеморагічна анемія
- D** В12- дефіцитна анемія
- E** Хвороба Верльгофа

7. Хвора 37 років відмічає часті носові кровотечі і метрорагії, періодичне утворення синців на шкірі. Почувала себе задовільно. 10 днів тому після носової значної кровотечі підсилалась слабкість, з'явилися запаморочення і серцебиття. Бліда, на шкірі передньої поверхні тулуба, ніг і рук розповсюджені петехіальні геморагії і поодинокі екхімози. Аналіз крові: Нв-93г/л, ер-4,0x10¹²/л, КП-0,7; лейк-5,3x10⁹/л, тром-10x10⁹/л, ШЗЕ-15 мм/год. Який діагноз можна поставити?

- A** *Хвороба Верльгофа
- B** Гемофілія
- C** Геморрагічний васкуліт
- D** Залізодефіцитна анемія
- E** Апластична анемія

8. Після ліквідації пароксизму миготливої аритмії у хворого раптово виникли біль в грудній клітці, задишка. Об'єктивно: шкіра покрита потом, шийні вени набухли, очі широко відкриті. Пульс малий, 140 за хв., АТ- 80/40 мм рт.ст. На ЕКГ поворот відхилення осі серця вправо. Яке ускладнення виникло у хворого?

- A** *Тромбоемболія легеневої артерії
- B** Інфаркт міокарда
- C** Розрив міжшлуночкової перегородки
- D** Тампонада серця

9. Хвора 52 років звернулася до лікаря зі скаргами на слабкість, болісне свербіння шкіри після умивання, миття у ванній, тяжкість у голові. Об'єктивно: шкірні покриви обличчя, шиї, кінцівок гіперемійовані. АТ- 180/100 мм рт.ст. Селезінка на 4 см нижче краю реберної дуги. Який найбільш вірогідний діагноз?

- A** *Еритремія
- B** Гіпертонічна хвороба
- C** Дерматоміозит
- D** Алергічний дерматит
- E** Системна склеродермія

10. На прием к врачу обратилась больная с жалобами на повышение температуры до 37,8°C, умеренные боли в горле в течение 3-х дней. Объективно: углочелюстные лимфоузлы увеличены до 3см. Небные миндалины гипертрофированы, покрыты серым, налетом, распространяющимся на язычок, передние небные дужки. Каков наиболее вероятный диагноз?

- A** Дифтерія ротоглотки
- B** Інфекційний моноклеоз
- C** Ангіна Симоновського – Венсана
- D** Агранулоцитоз
- E** Кандидоз ротоглотки

11. Больной 58 лет обследуется у терапевта в связи с общей слабостью, утомляемостью, умеренными болями в левом подреберьи, иногда учащенное мочеиспускание с резью. Выявлена умеренная спленомегалия. В крови: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов; базофилы – 2 %; эозинофилы – 5%. В моче – масса уратов, эритроциты – 2-3 поле зр. Какой предварительный диагноз?

- A** Хронический миелолейкоз
- B** Лейкемоидная реакция
- C** Лимфогранулематоз
- D** Цирроз печени
- E** Мочекаменная болезнь

12. Женщина 42 лет жалуется на появление кровоподтеков на ногах и затянувшиеся месячные, общую слабость, шум в голове. Объективно: обилие пятнистых геморрагий на ногах и туловище. Тахипное, тахикардия, систолический шум на всех точках. АД-75/50 мм рт.ст. В крови: ер.- $1,9 \cdot 10^{12}$ /л, Нб-60 г/л, ЦП.- 0,9, лейкоц.- $6,5 \cdot 10^9$ /л, тр.- $20 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 12 мм/ч. Длительность кровотечения по Дукке - 12 мин. В костном мозге - обилие молодых незрелых форм мегакариоцитов без признаков отшнуровки тромбоцитов. Ваш предварительный диагноз?

- A** Истинная тромбоцитопеническая пурпура
- B** Гемофилия А
- C** Болезнь Виллебранта
- D** Острый мегакариобластный лейкоз
- E** Гемофилия В

13. Чоловік 63 років звернувся зі скаргами на різку загальну слабкість, поганий апетит, схуднення, біль в суглобах, відчуття важкості в правому підребер'ї. В крові: ер- $3,4 \cdot 10^{12}$ /л, Нб-102 г/л, КП-0,9; тромбоцити – $240 \cdot 10^9$ /л, лейкоц- $138 \cdot 10^9$ /л, бласти-1%, промієлоцити-2%, мієлоцити-13%, юні-12%, палички-16%, с-31%, базофіли-3%, еозинофіли-8%, л-9%, м-9%, ШЗЕ-30 мм/год. Який попередній діагноз ?

- A** Хронічний мієлолейкоз
- B** Гострий лейкоз
- C** Лейкемоїдна реакція
- D** Еритромієлоз
- E** Хронічний лімфолейкоз

14. У хворої 60 років на третій день після венектомії з приводу тромбозу підшкірних вен, раптово з'явилося гостре відчуття нестачі повітря. Шкіра спочатку стала різко ціанотичною, а потім попелястого кольору. Виражене психомоторне збудження, тахипное, за груднинний біль. Яке ускладнення післяопераційного періоду в даному випадку?

- A** Тромбоемболія легеневої артерії
- B** Кровотеча
- C** Гіпостатична пневмонія
- D** Інфаркт міокарду
- E** Клапанний пневмоторакс

15. Жінка, 28 років, звернулася до лікаря зі скаргами на шкірні геморагії після незначних травм та спонані на передній поверхні тулубу та кінцівках. Ці прояви

з'явилися декілька місяців тому При обстеженні виявлені строката шкіра (свіжі і старі геморагії), позитивні симптоми жгута і щипка, кровотечі з ясен. У крові тромбоцитів 20.109/л, у кістковому мозку збільшена кількість мегакаріоцитів і відсутня отшнуровка тромбоцитів; відсутня ретракція кров'яного згустка - сироватка не відділяється.

Проведене лікування стероїдними гормонами дало позитивний ефект.

Рекомендоване: медико-генетична консультація та диспансерне спостереження. Яке захворювання у жінки?

A Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура

B Гемофілія

C Хвороба Рандю-Ослера

D ДВЗ-синдром

E Геморагічний васкуліт

16. Хворий на виразкову хворобу 12-палої кишки звернувся зі скаргами на слабкість, задишку при незначному навантаженні, бажання їсти крейду Об'єктивно: блідий, трофічні зміни шкіри. В крові: Hb – 90 г/л; Ер – $3,3 \times 10^{12}/л$; КП - 0,75, ретикулоцити - 2%, залізо крові - 5,6 мкмоль/л. Яке ускладнення розвинулося у хворого?

A Залізодефіцитна анемія

B Гемолітична анемія

C Еритремія

D Апластична анемія

E В12- фолієводефіцитна анемія

17. Хворий 53 років скаржиться на слабкість, відсутність апетиту, схуднення, підвищення температури. Об'єктивно: полілімфаденопатія, вузли тістуватої консистенції, гепатомегалія. В крові: ер. $4,0 \times 10^{12}/л$; Hb-110 г/л; л – $100 \times 10^9/л$; б – 1%; е – 1%; п – 4%; с – 42%; м – 25; л – 50%; тині Боткина-Гумпрехта. Який діагноз найбільш ймовірний у даному випадку?

A Хронічний лімфолейкоз

B Гострий лейкоз

C Хронічний мієлолейкоз

D Лімфогрануломатоз

E Мієломна хвороба

18. Хвора 60-ти років скаржиться на слабкість, запаморочення, тяжкість у верхній половині живота, парестезії кінцівок пальців рук та ніг. Об'єктивно: жовтизна шкіри, язик малинового кольору, гладкий. Гепатомегалія. В крові: Hb- 90 г/л; Ер $2,3 \times 10^{12}/л$; ретикулоцити - 0,2%; КП – 1,2; макроцитоз; тільця Жоллі, кільця Кебота. Який препарат для лікування найбільш доцільний?

A Вітамін В12

B Фероплекс

C Еритроцитарна маса

D Преднізолон

E Дисферол

19. Дівчина 18 років скаржиться на слабкість, запаморочення, зниження апетиту, меноррагії. Об'єктивно: на шкірі верхніх кінцівок петехії різного кольору. В крові: Hb – 105 г/л; Ер $3,2 \times 10^{12}/л$; кп – 0,95, Тр – $20 \times 10^9/л$. Час зсідання крові за Лі-Уайтом – 5'; тривалість кровотечі за Дюком – 8', проби щипка та джгута- (+). Який діагноз наймовірніший?

A Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура

B Гемофілія

C Геморагічний діатез

D Залізодефіцитна анемія

E Хвороба Маркіафави-Мікелі

20. Жінка 34 років потрапила до лікарні через місяць після ускладнених пологів зі скаргами на раптову появу задухи, серцебиття, сильний біль в грудній клітці, кровохаркання. Об'єктивно: акроціаноз, ЧСС - 92/хв. АТ- 100/60 мм.рт.ст. ЕКГ: глибокі зубці S в I та Q в III відведеннях, негативний T та P- pulmonale в II та III відведеннях. Ro: симптом "ампутації" кореня правої легені, підсилена прозорість легеневої тканини справа, збільшення правого шлуночка. В крові: підвищена активність ЛДГ3. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A * Тромбоемболія легеневої артерії
- B Гострий інфаркт міокарда
- C Правостороння позаликарняна пневмонія
- D Правосторонній сухий плеврит
- E Рак правої легені

21. У хворого 19 років протягом останніх 2 місяців відмічаються наростаюча кволість, шкірні геморагії, носові кровотечі, субфебрильна температура. Лімфатичні вузли, печінка, селезінка не збільшені. В крові: Нв-50 г/л, ер.- $1,5 \times 10^{12}$ /л, ретикулоцити - 0,2%, КП - 0,9, лейкоц.- $1,8 \times 10^9$ /л, п/я - 1%, с/я - 38%, еоз.-1%, лімф. - 55%, мон.- 5%, тромбоцити - 30×10^9 /л, ШЗЕ-60 мм/год, сироваткове залізо - 15мкмоль/л. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A Апластична анемія
- B Гострий лейкоз
- C Гемолітична анемія
- D В12- дефіцитна анемія
- E Залізодефіцитна анемія

22. Жінка 39 років вперше протягом 4-х місяців відмічає запаморочення, задишку, м'язову слабкість, бажання їсти крейду. В анамнезі: фіброміома матки, маткові кровотечі. В крові: Нв - 80г/л, ер. - $2,2 \times 10^{12}$, КП - 0,7, ШЗЕ - 28 мм/год, анізоцитоз, пойкилоцитоз, сироваткове залізо - 6,0 мкмоль/л. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A Залізодефіцитна анемія
- B Гемолітична анемія
- C В12-дефіцитна анемія
- D Гіпопластична анемія
- E Таласемія

23. Чоловік 63 років відмічає на протязі кількох років головний біль, свербіння шкіри після купання у горячій воді, слабкість. Важкість у тілі. Об-но : гіперемія шкіри, АТ - 185/95 мм.рт ст., спленомегалія. В периферичній крові – еритроцитів 6.0×10^{12} /л, лейкоц. 12.10^9 , тромбоцитоз. Який з діагнозів найбільш вірогідний?

- A *Еритремія
- B Гіпертонічна хвороба
- C Хронічний мієлолейкоз
- D Тромбофлебітична спленомегалія
- E Лімфогранулематоз

24. Хвора 53-х років скаржиться на слабкість, відсутність апетиту, зніження ваги. Об'єктивно: збільшення лімфовузлів шії, а також печінки. У крові: Нв – 110 г/л, ер. – $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. – 20×10^9 /л, ШОЕ – 12 мм/год, б.- 1%, е. – 1%, п. – 4%, с. – 36%, л. – 56%, м. – 2%, тіні Боткіна- Гумпрехта. Діагноз ?

- A *Хронічний лімфолейкоз.
- B Гострий лейкоз.
- C Хронічний мієлолейкоз.
- D Лімфогранулематоз.
- E Туберкульоз лімфовузлів

25. Жінка 40 років поступила в клініку зі скаргами на носові та маткові кровотечі, наявність синців на шкірі, геморагічну висипку на слизових. 2 тижні тому перехворіла на вірусну інфекцію. Стан хворої важкий, на шкірі тулуба і кінцівок – синці. Змін внутрішніх органів не виявлено. В аналізі крові: ер- $2,6 \times 10^{12}/\text{л}$, Нb-70 г/л, тромбоцити- $25 \times 10^9/\text{л}$, лейко- $6,8 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарна формула без змін. ШЗЕ-30 мм/год. Час кровотечі за Дюке – 13 хв. Якою має бути оптимальна тактика лікування в даному випадку ?

A Глюкокортикоїди

B Трансфузії еритроцитарної маси

C Пересадка кісткового мозку

D Антигемофільний глобулін

E препарати вітаміну К

ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

5. В.Г. Передерій, СМ. Ткач. Основи внутрішньої медицини. Том 1./ Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 640 с.
6. К.М. Абдулкадырова . Гематология. Новейший справочник. – М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова,-2004. – 924с
7. Третьяк Н.М. Гематология: Навч. Посібник.- К.: Зовнішня торгівля, - 2005. – 240 с.
8. Госпітальна терапія/ Сердюк Н.М., Нейко Є.М., Вакалюк І.П. та ін.; За ред.. Є.М. Нейка. – К.: Здоров'я, 2003. – 1176 с.
9. Клиническая гематология. Под редакцией профессора А.Ф.Романовой. Киев. 2006.-546 с
10. Стандарти в гематології. / За ред. Виговської Я.І., Іювакі В.Л. - Львів: ПГІ. "Кварт,2002.-165 с.
11. Gratwohl A., Baldomero H. et Urbano Ispizua A. Hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe 2003: Preliminary Report from the EBMT activity survey // EBMT news. - 2004. - Vol.15, №22. - P.10-11.
12. Apperley J., Gluckman E., Gratwohl A. Blood and marrow transplantation - EBMT, 2000.- P.256

Методичні рекомендації затверджені на засіданні кафедри внутрішніх хвороб 3 Запорізького державного медичного університету

“ ___ ” _____ ” 200__р.

Протокол №

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб №3,
к.мед.н., доцент Доценко С.Я.